B. MELNIC V. HEFCO A. CRIVOI

FIZIOLOGIA omului şi a animalelor

UNIVERSITY LIBRARY

DEFINIȚIA ȘI OBIECTUL FIZIOLOGIEI

Fiziologia studiază mecanismele de funcționare și legitățile de desfășurare a activității vitale a organismului, organelor, țesuturilor, celulelor și elementelor celulare ce se produc în organismul omului și în cel al animalelor.

Fiziologia omului și a animalelor studiază funcțiile organismului, determină activitatea celulelor, țesuturilor, organelor și sistemelor, asigurînd funcționarea și adaptarea lui la condițiile schimbătoare ale vieții.

Obiectul fiziologiei cuprinde și studiul profund al manifestărilor de ordin fizic și chimic caracteristice viețuitoarelor, motiv pentru care fiziologia mai poate fi numită biologie fizico-chimică. Aceasta din urmă se bazează pe legitățile principale ale fizicii, chimiei și matematicii. Din chimie a fost luată claritatea și demonstrarea experimentală, scepticismul concluziilor făcute pe baza metodelor sintetice, analitice și cinetice; fizica a înzestrat fiziologia cu un arsenal variat de metode electrice, magnetice, optice, roentgenologice etc.; matematica asigură precizia și viteza prelucrării rezultatelor, universalitatea și independența aprecierii lor.

Legitățile fiziologiei reflectă obiectivitatea proceselor ce se efectuează în organism sub influența factorilor mediului extern și intern. În fiecare organism, fie acesta monocelular sau pluricelular, decurg procese fiziologice, ce se complică pe măsura evoluției lumii organice.

Termenul *fiziologie* este de origine greacă („physis" – natură, „logos" – știință) și a fost întrebuințat pentru prima dată în anul 1542 de medicul francez J. Fernel.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PREFAȚĂ

Cursul de față este destinat studenților de la facultățile universitare de biologie, medicină umană și medicină veterinară. Fiind, însă, una din disciplinele interpretative de bază a fenomenelor biologice, vor putea beneficia de acest curs aspiranții, profesorii, cercetătorii științifici din diverse domenii ale biologiei, psihologiei, pedagogiei, motiv pentru care am considerat util a prezenta funcțiile științei în cauză într-o formă integră, evitînd a expune în mod separat fiziologia sistemelor funcționale ori cea a etajelor nervoase.

Manualul a fost alcătuit în conformitate cu programa de studii la cursul de fiziologie a omului și animalelor în instituțiile de învățămînt superior. Consecutivitatea capitolelor corespunde ordinii în care se desfășoară procesele fiziologice: apariția excitației, transmiterea și prelucrarea informației la diferite nivele ale sistemului nervos, elaborarea comenzilor, actul motor asociat sau neasociat în cazul unor manifestări comportamentale.

Și cum mușchii sînt destul de indicați spre a fi folosiți la demonstrarea proprietăților fiziologice generale, am considerat necesar, din punct de vedere didactic, ca acest capitol să anticipeze capitolul fiziologia sistemului nervos și să fie urmat de capitolele funcția motorie a sistemului nervos, activitatea nervoasă superioară și funcțiile vegetative ale hipotalamusului, precum și de compartimentele: fiziologia sistemului endocrin, vegetativ, respirator, cardiovascular, de excreție, metabolismul substanțelor organice.

Manualul include și unele realizări obținute în domeniul cercetărilor de laborator, unele observații și decizii practice și programatice, acumulate în decurs de mulți ani la catedrele de la Chișinău și Iași.

Autorii se declară recunoscători tuturor celora care vor binevoi să prezinte sugestii în vederea îmbunătățirii și completării materialului prezentat în actuala ediție.

ISTORIA DEZVOLTĂRII FIZIOLOGIEI

Perioada antică, evul mediu şi începutul medicinei experimentale

Fiziologia a început să se contureze ca ştiinţă aparte pe baza observaţiilor şi datelor experimentale din biologie, în dependenţă de modul de producţie şi necesităţile medicinei.

Istoria fiziologiei ca ştiinţă îşi are începutul în antichitatea îndepărtată, cînd s-a dezvoltat ca ramură a practicii medicale în cadrul anatomiei. Rădăcinile ei conduc spre cercetările şi concluziile iluştrilor savanţi şi filozofi din Grecia Antică Hipocrate (460–377 î. e. n.) şi Aristotel (384–322 î. e. n.).

Hipocrate este considerat întemeietorul clinicii şi fondatorul medicinei raţional-empirice. Conform concepţiei hipocratice, organismul este alcătuit din patru umori (sînge, flegmă, bila galbenă şi bila neagră), derivate din cele patru elemente ale materiei (aerul, pămîntul, apa şi focul).

Aristotel, acumulînd cunoştinţe ample despre viaţă şi despre natură, a înaintat o concepţie ştiinţifică mai complexă, mai progresistă, fiind astfel recunoscut fondatorul biologiei. Dar şi concepţia aristotelică conţine anumite interpretări eronate, mai ales referitoare la funcţiile creierului.

Fiziologia a progresat prin succesele din domeniul anatomiei, obţinute de reprezentanţii şcolii alexandrine Herophil (335–280 î. e. n.) şi Erasistrat (310–250 î. e. n.); aceştia promovînd-o prin disecţii pe animale.

Unul dintre renumiţii anatomişti ai antichităţii, reprezentant al şcolii de la Roma, Galen (129–201 e. n.) a efectuat experienţe de vivisecţie asupra sistemului nervos, inimii, vaselor sangvine etc. la animale, devenind practic întemeietorul principalei metode de cercetare în domeniul fiziologiei vivisecţiei.

În perioada antică de dezvoltare a fiziologiei au fost acumulate date care, fără îndoială, prezintă interes ştiinţific. În acelaşi timp, unele explicaţii sau interpretări nu erau lipsite de tălmăciri eronate. Începînd cu era nouă şi pînă în perioada Renaşterii, fiziologia aproape nu s-a dezvoltat, suferind în evul mediu o stare de stagnare.

Fiziologia începe să realizeze progrese continui în perioada Renaşterii. Cercetări ample şi de mare importanţă sînt efectuate de ilustrul promotor al ştiinţei şi culturii Leonardo da Vinci (1452–1519). Acest savant remarcabil a descris şi a explicat modul de funcţionare a inimii, structura şi funcţia muşchilor, articulaţiilor, pulsaţiile respiratorii ale plămînilor ş. a.

Un merit considerabil în dezvoltarea anatomiei descriptive din această perioadă îl are Andreas Vesalius (1514–1564), care a stabilit nomenclatura anatomică şi a determinat cercetările anatomice la temelia medicinei.

În secolele XVI–XVII au activat anatomişti renumiţi, lucrările cărora au încurajat dezvoltarea fiziologiei, printre ei aflîndu-se Santario (1561–1636), Rene Descartes (1596–1650).

Începutul dezvoltării fiziologiei ca ştiinţă experimentală a fost pus de medicul englez W. Harvey, care în anul 1628 a efectuat prima descriere corectă a circulaţiei sangvine. Barelli (1608–1679) a cercetat mecanismul mişcărilor respiratorii şi rolul diafragmei. Mai tîrziu Malphighi (1661) a descris circulaţia capilară ca formă de legătură între artere şi vene, iar Haller, utilizînd unele aparate, a izbutit în 1727 să măsoare presiunea şi volumul sangvin. Stephen Hales (1677–1761), efectuînd un şir de cercetări, a determinat volumul şi viteza sîngelui. Antoine Lavoisier (1743–1794) a descoperit că respiraţia asigură oxidări tisulare. Lavoisier, pentru prima dată, a determinat cheltuielile energetice ale organismului, stabilind că izvorul de căldură în organism este rezultatul proceselor de oxidare. Organismul, după afirmaţia lui Lavoisier, este conceput ca un laborator chimic complex, indiciu al orientării bioenergetice în fiziologie. Cercetările valoroase în domeniul chimismului proceselor de digestie sînt înfăptuite de Spallansani (1729–1799), iar în cel al sistemului neuromuscular de savantul italian L. Galvani.

Fiziologia în sec. XIX–XX

În secolul XIX fiziologia devine o direcţie independentă în ştiinţa biologică. Metodele chimice şi cele fizice sînt pe larg aplicate în cercetările fiziologice. Investigaţii importante în domeniul sistemului neuromuscular pe baze fizice şi chimice au efectuat Johanes Muller (1801–1858), Ernst Bruske (1819–1896), Karl Ludwig (1816–1895) şi alţii. H. Helmholtz (1821–1894) poate fi considerat creatorul fiziologiei văzului şi auzului pe baze fizice, iar Reymond (1818–1896) – întemeietorul electrofiziologiei.

Unul dintre reprezentanţii de vază ai fiziologiei secolului XIX, care a contribuit substanţial la dezvoltarea ştiinţei fiziologice este Cl. Bernar (1813–1878). Cl. Bernar descoperă nervii vasomotori, funcţiile de bază ale ficatului, înaintează conceptul de fiziologie a constantei mediului intern, descoperă secreţia internă, devenind nu doar întemeietorul medicinei experimentale, ci şi fondatorul endocrinologiei.

Fiziologia mondială, inclusiv şi cea română, s-a dezvoltat în deceniile ulterioare pe temeiul cercetărilor fundamentale ale lui Cl. Bernar. Un nou impuls în dezvoltarea direcţiilor principale ale fiziologiei a fost teoria evoluţionistă a lui Ch. Darwin (1859), sinteza ureei ca substanţă organică a lui Weller (1828), lucrarea lui I. Secenov „Reflexele creierului cefal" (1863). Consideraţii importante asupra fiziologiei digestiei prin metoda reflexelor condiţionate aparţinînd laureatului Premiului Nobel (1904), ilustrului savant rus Ivan Pavlov (1849–1936).

În baza cercetărilor lui Pavlov au fost apreciate la justa valoare mecanismul cortical de reglare a funcţiilor somatice şi viscerale şi mecanismul procesului instruirii, legităţi temeinice în formarea direcţiei psihofiziologice a acestei ştiinţe.

O contribuţie importantă în studierea funcţiilor neuroendocrine şi a mecanismelor de reglare a activităţii interne a organismului constituie cercetările experimentale efectuate de Walter Cannon (1871–1945). Cannon este creatorul conceptului homeostazei, în a cărei menţinere rolul primordial îl are matricea lichidă a organismului ca forţă integrativă, cît şi al sistemului simpatoadrenal.

Endocrinologul, neurologul și psihiatrul Constantin Parhon (1874–1969) a fost fondatorul studiilor despre interrelațiile dintre glandele endocrine și sistemul nervos. El a descris sistemul circulator porthipotalamohipofizat – cercetare fundamentală în perceperea mecanismului de interrelații funcționale hipotalamo-adenohipofizare.

Fiziologul român D. Danielopolu (1884–1955) prin investigațiile sale aduce contribuții meritorii la fiziologia nespecifică a sistemului nervos organovegetativ.

Un loc deosebit în dezvoltarea fiziologiei activității nervoase superioare îl ocupă fiziologul-academician L. A. Orbeli (1882–1958). Orbeli a creat în anul 1938 concepția despre reglarea universală adaptativă-trofică a funcțiilor organismului. Pe cale experimentală a fost precizat rolul hipotalamusului în reglarea și integrarea funcțiilor prin intermediul sistemelor nervos vegetativ și cel endocrin; a fost determinată influența umorală a activității cerebrale și reglarea nervoasă a funcțiilor de Gr. Popa (1892–1948), Gr. Benetato (1905–1972), M. Cahana (1901–1986).

În prezent cercetările științifice în domeniul fiziologiei se efectuează cu succes în multe centre, institute și laboratoare bine înzestrate, cu aparataj modern și asigurate cu specialiști calificați.

Fiziologia prezintă importanță practică și aplicativă. Medicina, pedagogia, psihologia, educația fizică, organizarea corectă a muncii și odihnei, formarea calităților umane și alte branșe ale științei utilizează datele fiziologiei. Un cîmp larg de aplicare își găsesc cercetările fiziologice în medicină. Este cu neputință a înțelege cauzele dereglării funcțiilor organismului în cazul diverselor patologii ori a trasa căile de tratament fără să cunoști procesele fiziologice și mecanismele acestor procese.

Există realizări considerabile în practica fiziologică. În această ordine de idei este de ajuns să pomenim sinteza insulinei și a vitaminelor, transfuzia sîngelui, transplantarea organelor, legitățile proceselor metabolismului, păstrarea și realizarea informației în memorie, imunitatea, transmiterea excitărilor nervoase, descoperirea substanțelor chimice compuse numite neuropeptizi, care reglează procesele memoriei, al somnului, al senzațiilor de durere și frică și participă la coordonarea sistemului nervos, verificarea comportării, dispoziției, intelectului și a. în creierul uman.

Însă nici orientarea justă a instruirii și educației în instituțiile de învățămînt de toate nivelurile, nici orientarea și selectarea profesională, nici organizarea corectă și sporirea capacității muncii nu pot fi rezolvate în afara proceselor fiziologice. Or, astăzi fiziologia este una dintre cele mai avantajoase științe biologice și se află în avangarda studierii și cunoașterii materiei vii. Exceptînd fenomenele și tendințele eronate, folosind metode experimentale moderne, fiziologia ca știință reformează medicina umană și veterinară, pedagogia și psihologia, industria alimentară, farmacologia, ecologia internă și tehnica de calcul.

BCU IASI

OMUL PÎNĂ LA NAŞTERE

Timp îndelungat particularităţile dezvoltării omului pînă la naştere nu au fost nici cunoscute, nici studiate. Şi doar în ultimele două decenii, graţie aplicării metodelor moderne, s-au obţinut preţioase concluzii referitor la această, poate cea mai importantă perioadă a vieţii omului.

A fost stabilit că de acum în ziua a 18-a după fecundarea ovulei embrionul, lungindu-se la mijloc, face posibilă apariţia canalului digestiv şi a unui prototip al inimii. Acesta începe să pulseze, cu toate că dimensiunile unui embrion de o lună nu depăşeşte 5 milimetri.

Sistemul nervos determină dezvoltarea sistemelor funcţionale în corespundere cu programul ereditar şi condiţiile concrete ale mediului în care funcţionează organismul.

Asupra dezvoltării şi maturizării sistemului nervos în perioada interuterină influenţează cu prisosinţă substanţele biochimice (neuropeptizii), care sînt asemănătoare cu nişte transmiţători moleculari şi care se formează la diferite stadii de dezvoltare a fătului.

Începînd cu sfîrşitul celei de a patra săptămîni de dezvoltare interuterină, sistemul nervos fetal exercită o influenţă decisivă asupra dezvoltării generale a organismului, executînd funcţia de reglare şi control asupra creşterii şi maturizării diverselor organe şi sisteme. Influenţele nervoase nesatisfăcătoare, nivelul lor scăzut (mai jos de punctul critic) provoacă dereglări în programul de maturizare a ţesuturilor inervate, duce la apariţia anomaliilor în dezvoltare şi chiar la deformări complicate.

La începutul celei de a doua luni de dezvoltare embrionară se fac evidente nările, urechile, bărbia şi membrele sub formă de muguri. În săptămîna a şaptea membrele încep să se dezvolte, diferenţiindu-se în mîini, picioare, degete. Apare ficatul şi stomacul. Începe să se formeze scheletul. Embrionul cu ochii foarte mari şi craniul masiv pare a fi o caricatură a omului, însă el este foarte mic şi la sfîrşitul lunii a doua lungimea lui nu depăşeşte 3 centimetri, iar greutatea 11 grame. În această perioadă de dezvoltare prenatală poate fi apreciat cu ajutorul aparatelor ultrasonore sexul fătului (organele sexuale apar în decursul lunii a treia). Tot acum se conturează mai clar şi încep să se acopere cu pleoape ochii, aflaţi la marginile craniului facial. Începe să se micşoreze cavitatea bucală anterior, neproporţională. Apar primele fire de păr, membrele superioare se lungesc. Embrionul începe să se mişte, chiar dacă organismul-mamă nu simte aceste mişcări. El mişcă mîinile, dezdoaie picioarele, întoarce capul, deschide gura, face înghiţituri. Pe parcursul lunii a treia embrionul îşi măreşte dimensiunile de trei ori, greutatea de patru ori, transformîndu-se în făt.

Dar anume în aceste prime trei luni, embrionul este supus unor pericole cauzate de influenţa factorilor nefavorabili ai mediului exterior, nerespectarea cerinţelor normale de muncă, odihnă, alimentare a organismului-mamă. O influenţă dăunătoare asupra dezvoltării normale a copilului în această perioadă o are consumul de alcool şi tutun, factori ce acţionează negativ dezvoltarea copilului în etapa prenatală. Cele nouă luni de dezvoltare prenatală determină, de fapt, starea sănătăţii viitorului copil.

Datele statistice mondiale confirmă că aproape 90 la sută din copii se nasc nematurizaţi fiziologic. Chiar dacă copilul pare bine dezvoltat la naştere, nematurizarea fiziologică se poate manifesta mai tîrziu sub formă de alergie, predispuneri la răceli, scolioză, diateză, astmă sau nevroze. Căci încă din perioada dezvoltării interuterine această nematurizare fiziologică pune subiectul în faţa pericolului unor boli dificile (diabetul zaharat, infarctul, cancerul ş. a.).

În luna a patra de dezvoltare prenatală fătul începe să transpire; încep să-i funcţioneze rinichii; urina se revarsă în lichidul fetal. În intestin se acumulează o substanţă verzuie, formată în principiu din fiere pe care o elimină vezicula biliară. Inima pulsează foarte activ, are frecvenţă de două ori mai mare ca la omul adult, expulzează sîngele şi îl deplasează cu o viteză mare, asigurînd astfel organismul cu oxigen şi substanţe nutritive.

Spre sfîrşitul lunii a patra, în dezvoltarea fătului se înfăptuieşte o metamorfoză uimitoare, care se determină abia la vîrsta de 14 ani, cînd începe să se maturizeze sistemul nervos al copilului. Celulele nervoase — neuronii — elimină fibre asemănătoare cu nişte tentacole miniaturale. Aceste fibre nervoase unindu-se, îmbinîndu-se, formează o reţea complexă, menită să prelucreze informaţia recepţionată.

Cîtva timp mai tîrziu, membrele fătului încep să reacţioneze la iritaţii, iar urechea internă, unde este situat aparatul vestibular, începe să perceapă forţa de gravitaţie.

Abia în luna a cincea viitorul copil manifestă cu adevărat semne de viaţă. Cînd mămica se mişcă, el se ghemuieşte, ferindu-se parcă de incomoditate, iar cînd mama se odihneşte, copilul se relaxează, întinde picioruşele şi mînuţele. În această perioadă urechea copilului sesizează sunetele venite din exterior; copilul aude distinct bătăile inimii mamei sale, visează, encefalograma mărturiseşte despre un început de activitate psihică.

E bine stabilit că dacă unui nou-născut care plînge îi dăm să audieze bătăile inimii mamei, înregistrate pe bandă de magnetofon, acesta se linişteşte imediat, recunoscînd cu plăcere „simfonia" bătăilor cardiace.

Psihologii consideră că dereglările psihice la copii sînt cauzate de traumele, stresurile sau suferinţele suportate de mamă în timpul sarcinii.

La 5 luni lungimea fătului atinge 25 cm, fiind aproximativ de o sută de ori mai mare decît cea de la sfîrşitul primei luni. Însă din acest moment şi pînă la naştere, organismul copilului va creşte în lungime doar de două ori.

În decursul celei de a şasea luni se dezvoltă, de regulă, muşchii şi creierul, aceasta din urmă devenind mai complicat şi mai activ. Se poate afirma că la şase luni fătul este deja pregătit pentru viaţa umană. La sfîrşitul lunii a şasea el intră în etapa predecesoare naşterii, perioadă ce continuă pînă în ziua a şasea a vieţii. În această perioadă se dezvoltă activ sistemul nervos, mişcările devin mai sigure şi mai numeroase (peste 200 de mişcări pe zi) şi sînt coordonate şi dirijate. Fătul mişcă din mîini şi din picoare, se întoarce pe o parte, clipeşte din ochi. Dacă

Com. 142

copilul se naşte la 7 luni (chiar dacă greutatea lui este de pînă la 3 kilograme şi lungimea nu depăşeşte 40 centimetri), el are toate şansele să vieţuiască.

Conform statisticii, copiii născuţi la 7 luni constituie cam 5–8 la sută din numărul tuturor nou-născuţilor. Or, acest moment nu prezintă un pericol pentru viitorul om. Şi Voltaire, şi Napoleon, şi Victor Hugo s-au născut la 7 luni.

Zi cu zi înaintează tot mai mult şi mai mult clipa naşterii. Fătul încă nu respiră, însă organele lui interne (stomacul, rinichii, intestinul, ficatul) funcţionează. Cutele de pe faţă dispar. Pielea îşi schimbă culoarea: din roşie ea devine roză. Pelicula care acoperă ochii dispare. Fătul îşi suge în permanenţă degetul, somnul lui devine mai profund, perioadele de veghe sînt mai pronunţate. Greutatea depăşeşte 3 kilograme, lungimea 50 centimetri. Fătul este apt de a se naşte. Naşterea este un şoc asemănător celui suportat de pilotul în catapultare. Organismul pilotului nu suferă însă nici un fel de modificări, pe cînd la noul născut, în decursul cîtorva secunde, se produc modificări profunde şi brusce. Fătul iese din mediul acvatic, din membrana fetală, îşi întrerupe legătura ombilicală cu organismul-mamă – sursa lui vitală de la care primea oxigen şi substanţe nutritive. Nou-născutul brusc deschide larg gura, aerul pătrunde în plămîni, cutia toracică i se lărgeşte. Toate acestea închipuie şocul, o cutremurare biologică puternică. Tensiunea sangvină în acest moment este de 10–15 ori mai mare decît în cazul unei respiraţii normale.

Plămînii nou-născutului conţin circa 30 milioane de alviole (la omul matur 300 milioane) şi sînt umpluţi cu un lichid asemănător plasmei sîngelui. Aerul deplasează acest lichid prin ţesutul pulmonar în sînge. Acest fapt confirmă odată în plus cît de complicate şi dificile sînt primele secunde de respiraţie pentru nou-născut, greutatea corporală a căruia necesită de două ori mai mult oxigen decît cea a adultului. Însă deoarece suprafaţa plămînilor unui nou-născut are rezerve mari, ea constituind 7–8 metri pătraţi (la adulţi 70–80 metri pătraţi) şi fiind de 10 ori mai mică, în timp ce greutatea corpului îi este de 25 ori mai mică, nou-născutul suportă nu doar şocul de „cuplare" a aparatului respirator, dar şi şocul de temperatură (trecerea din mediul cu 37°C al organismului-mamă la mediul cu 22°C) şi a cărei scădere bruscă devine sensibilă, fiindcă mecanismul de termoreglare la nou-născut nu este încă format.

Din acest moment copilul începe să descopere lumea. Analizatorul auditiv recepţionează sunetele. Un zgomot puternic îl face pe micuţ să tresară, să plîngă. Investigaţiile recente au stabilit că omul începe să reacţioneze la sunetele muzicii încă pînă la naştere, adică le percepe. El simte mirosurile, simte apropierea sînului mamei. Din primele clipe ale vieţii copilul reacţionează la lumină, dar din motiv că musculatura ochilor este slab dezvoltată, el nu poate coordona mişcările ochilor. Ochii nou-născutului recunosc însă culoarea roşie, urmăresc obiectele strălucitoare. Ochii lui văd nedesluşit, imprecis, dar văd. Treptat vederea se îmbunătăţeşte.

Din primele zile ale vieţii copilul reacţionează la influenţele mediului exterior, de parcă ar poseda o bună experienţă de cunoaştere a lumii.

Copiii nou-născuţi pot deosebi obiectele şi pot recunoaşte glasul mamei, aceste deprinderi nu se transmit însă prin ereditate. Apare deci ipoteza că însuşirile biologice ale copilului îşi au începutul încă pînă la naştere.

Savanţii americani (în frunte cu psihologul A. G. De Casper, Universitatea din statul Carolina de Nord) au înfăptuit o serie de analize, ce au confirmat că nou-născutul sesizează un întreg şir de semnale proprii unei lumi trecute, care pentru el pare să fie o lume completamente nouă.

Folosind sugetele cu indicatori, care înregistrează la magnetofon ritmul de sugere, copilului i se dă să asculte voci de femeie, înregistrate şi ele pe bandă magnetică (printre aceste voci se află înregistrat şi glasul mamei). Copilul va suge doar în clipele cînd va răsuna vocea mamei sale.

Savanţii au verificat dacă fenomenul în cauză se explică prin reflexele copilului, deprins să audă întîi de toate vocea mamei. Repetînd experienţele şi propunînd copilului spre audiere glasul tatălui, copilul nu-l deosebeşte din gama de voci bărbăteşti propusă. De Casper explică fenomenul prin motivările că în perioada interuterină copilul însuşeşte sunetele funcţionării organelor interne, cele ale inimii şi, deci, cunoaşte glasul mamei.

S-a mai recurs şi la alte experienţe. Cîtorva femei aflate în ultimele 6 săptămîni de sarcină li s-a propus să citească cu voce tare o carte despre un pisoi ştrengar. Şi cînd nou-născuţilor li s-a oferit să aleagă din două înregistrări cu vocea mamei o poveste despre şoricel şi brînză şi alta despre pisoiul ştrengar, toţi au ales-o pe cea din urmă. Aceste momente sînt şi ele argumente convingătoare în susţinerea ideii că instruirea copilului începe încă pînă la naşterea lui.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PARTEA ÎNTÎIA

PROBLEME GENERALE DE FIZIOLOGIE

Capitolul I

Potenţialul de membrană. Excitarea nervilor

Între interiorul celulei şi lichidul extracelular există o diferenţă de potenţial, denumit **potenţial de membrană.** Funcţiile majorităţii celulelor pot fi controlate prin amploarea acestui potenţial. Modificările potenţialului de membrană pot fi considerate ca unităţi de informaţie, care ajută organismul în coordonarea activităţilor grupelor celulare. De exemplu, informaţiile generate de acţiunea factorilor externi ajung într-un centru nervos, unde sînt prelucrate şi vor fi folosite de organism în vederea adaptării la mediu. La baza tuturor acestor funcţii stă potenţialul de repaus al membranei şi modificările acestui potenţial, care sînt transmise prin celule. Prezentăm mai jos modul de generare a potenţialului de membrană şi condiţiile care guvernează modificările sale.

Potenţialul de repaus

Măsurarea potenţialului de membrană. Diferenţa de potenţial, care există între interiorul unei celule şi lichidul interstiţial – potenţialul de membrană – poate fi măsurată prin racordarea unui pol al instrumentului de măsură cu interiorul unei celule, iar celălalt pol, cu spaţiul extracelular. Aparatul de măsură este legat de preparatul de testat prin intermediul electrozilor (fig. 1). De regulă, ca electrozi se utilizează microelectrozi (capilare) de sticlă, umpluţi cu un electrolit (KCL), care pot fi introduşi în interiorul celulei. Pentru a nu leza celula microelectrozii au vîrful foarte fin (sub un μm).

Dacă ambii electrozi sînt plasaţi în spaţiul extracelular (fig. 1 A stînga), nu se înregistrează diferenţa de potenţial. Potenţialul spaţiului extracelular este considerat a fi zero. În fig. 1 B stînga, potenţialul zero este indicat ca **potenţial extracelular.** În momentul străpungerii membranei prin microelectrod, se înregistrează o cădere bruscă de potenţial în direcţia negativă pînă la circa – 75 mV (fig. 1 B). Deoarece diferenţa de potenţial apare numai în momentul străpungerii membranei, potenţialul poartă denumirea de **potenţial de membrană.**

La majoritatea celulelor potenţialul de membrană rămîne constant un timp îndelungat, cu condiţia ca asupra celulei să nu se exercite influenţe externe. Cînd celula se află în această stare de repaus, potenţialul de membrană poartă denumirea de **potenţial de repaus.** În celulele musculare sau neuroni, potenţialul de repaus este totdeauna negativ şi are o amplitudine constantă. Fibrele musculare mari şi fibrele nervoase groase au valori de circa – 90 mV. La fibrele nervoase şi musculare mai subţiri – de exemplu, muşchii netezi – ca şi la majoritatea neuronilor sistemului nervos central, potenţialul de repaus are valori cuprinse între –40 – 60 mV.

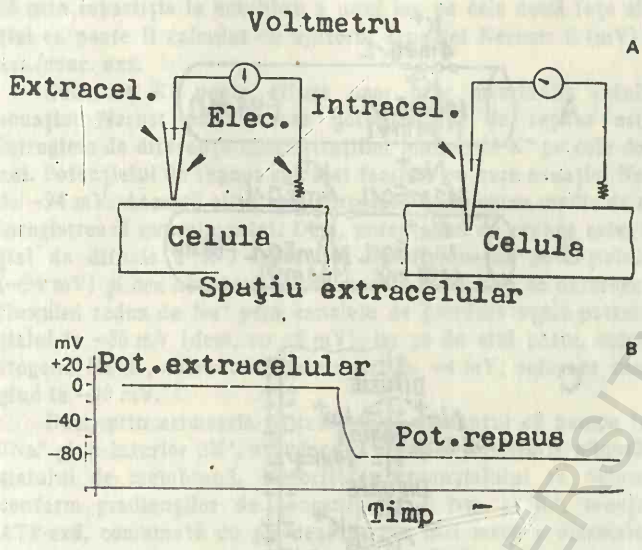


Fig. 1. A — Modul de plasare a electrozilor în vederea măsurării potenţialului extracelular sau intracelular. B — Potenţialul de membrană înainte şi după pătrunderea electrodului în celulă

Originea potenţialului de repaus

Înainte de a explica originea potenţialului de repaus, trebuie precizate următoarele fapte:

1. Membrana nervului prezintă o **pompă de $Na^+ - K^+$**, reprezentată prin ATP-ază ($Na^+ - K^+$) dependentă, Na^+ fiind pompat spre exterior, iar K^+ spre interior, deci împotriva gradientului de concentraţie. **Pompa este electrogenă,** deoarece pentru fiecare moleculă de ATP hidrolizat se pompează spre exterior 3 Na^+, iar spre interior 2 K^+ (fig. 2). Prin intervenţia pompei sodiu-potasiu se rea-

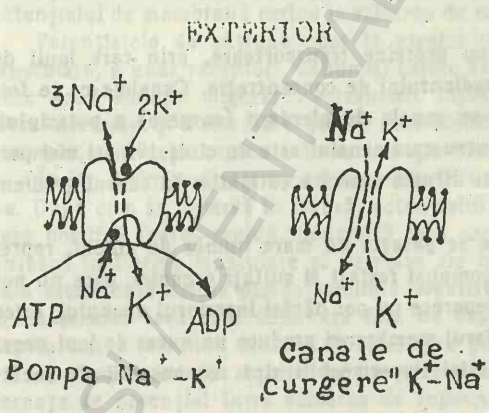


Fig. 2. Caracteristicile funcţionale ale pompei $Na^+ - K^+$ şi ale canalelor de „curgere" a potasiului-sodiului

lizează transmembranar gradientul de concentraţie al Na^+ şi K^+, sodiul extracelular fiind de circa 10 ori mai concentrat decît intracelular (142 mEq/1/14 mEq/1), iar potasiul intracelular fiind de circa 35 ori mai concentrat decît extracelular (4 mEq/1/140 mEq/1) (fig. 3).

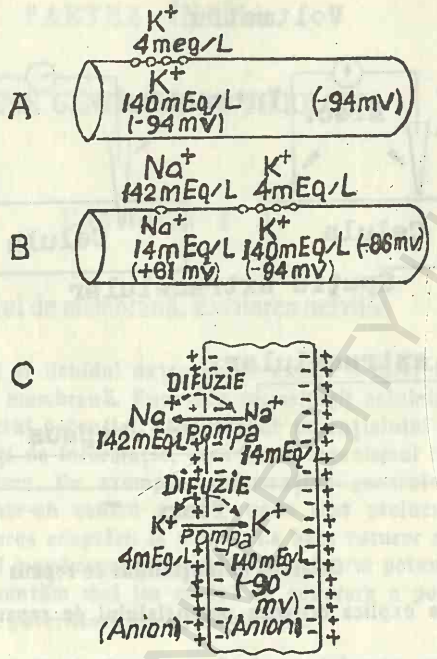


Fig. 3. Stabilirea potențialului de repaus în 3 condiții separate: A — contribuția adusă numai de difuzia potasiului; B — contribuția adusă de difuzia potasiului și a sodiului; C — contribuția difuziei sodiului și a potasiului și transportul activ prin pompă de $Na^+ - K^+$ (Guyton)

2. Membrana este prevăzută cu proteine transportoare, prin care ionii de Na^+ și K^+ se pot scurge conform gradientului de concentrație. Canalele ce se formează în aceste proteine se numesc **canale de pierdere (curgere) a potasiului-sodiului,** în special a potasiului, pentru care canalul este de circa 100 ori mai permeabil. Canalele de pierdere permit difuzia pasivă a cationilor în sensul gradientului de concentrație (fig. 3).

3. În interiorul fibrei nervoase se găsește un mare număr de anioni, reprezentați în special prin proteine și compuși fosfați și sulfați organici, care nu pot difuza prin canalele membranare. Deoarece nu pot părăsi interiorul axonului, orice deficit de sarcini pozitive din interiorul membranei produce un exces de ioni negativi. Din această cauză, ionii negativi impermeabili sînt responsabili de încărcarea negativă a interiorului fibrelor.

Potențialul membranar de repaus poate fi considerat ca reprezentînd suma potențialelor de echilibru pentru principalii ioni, aflați în mediul extra- și intracelular, în funcție de permeabilitatea membranei pentru fiecare tip de ion. Prin **potențial de echilibru** al unui ion (E) se înțelege diferența de potențial, realiza-

tă prin repartiția la echilibru a unui ion pe cele două fețe ale membranei, potențial ce poate fi calculat cu ajutorul ecuației Nernst: E (mV) = −61 log conc. ion. int./conc. ext.

Deoarece K^+ poate difuza ușor prin membrana celulei, rezultă conform ecuației Nernst că valoarea potențialului de repaus este dată aproape în întregime de diferența concentrațiilor ionilor de K^+ pe cele două fețe ale membranei. Potențialul de repaus calculat teoretic pe baza ecuației Nernst, ne dă o valoare de −94 mV. Această cifră este apropiată de valoarea medie de circa −90 mV, care se înregistrează experimental. Deci, potențialul de repaus este, în special, un potențial de difuzie a K^+. Diferența între valoarea potențialului de difuzie a K^+ (−94 mV) și cea obținută experimental (−90 mV) se datorează, pe de o parte, influxului redus de Na^+ prin canalele de pierdere sodiu-potasiu, care ridică potențialul la −86 mV (deci, cu +8 mV), iar pe de altă parte, intervenției pompei electrogene Na–K, care contribuie cu circa −4 mV, valoarea rezultată în final ajungînd la −90 mV.

Deci, prin asimetria ionică indusă de faptul că pompa transportă la exterior $3Na^+$ și la interior $2K^+$, se aduce o contribuție relativ minoră la generarea potențialului de membrană. Majoritatea potențialului se datorează difuziei ionilor conform gradienților de concentrație a Na^+ și K^+, menținute prin $Na^+ - K^+$ ATP-ază, combinată cu permeabilitatea mai mare a plasmalemei pentru K^+ decît pentru Na^+ sau anioni.

Potențialul de acțiune

Atîta timp cît membrana fibrei nervoase nu este deranjată, potențialul de membrană rămîne la valoarea de −90 mV, denumit potențial de repaus. Orice factor, care modifică brusc permeabilitatea membranei pentru unii ioni, produce o secvență de modificări rapide în potențialul de membrană, determinînd apariția potențialului de acțiune, care durează cîteva fracțiuni de secundă, după care potențialul de membrană revine la valoarea de repaus.

Potențialele de acțiune apar la nivelul membranelor celulelor nervoase și musculare, a unor receptori, denumiți celule secretoare și protozoare. Ele îndeplinesc două funcții majore: 1 – transmit rapid informația pe distanțe mari în fibre nervoase și musculare și 2 – controlează răspunsurile efectorilor, ca, de exemplu, contracția musculară sau secreția neurotransmițătorilor și a hormonilor.

În fig. 4 sînt indicați termenii pentru diferite faze ale potențialului de acțiune. După cum se observă în figură, potențialul de acțiune începe printr-o modificare pozitivă foarte rapidă, denumită faza ascendentă (upstroke). Această fază durează în fibrele musculare și nervoase ale homeotermelor circa 0,2–0,5 ms. În faza ascendentă celula pierde sarcinile negative de repaus sau polarizarea sa. De aceea această fază este denumită **faza de depolarizare.** La majoritatea celulelor depolarizarea continuă dincolo de zero, spre potențialul pozitiv. Porțiunea pozitivă a potențialului de acțiune se numește **overshoot** sau **potențial inversat.** Diferența de potențial între valoarea de repaus și vîrful potențialului reprezintă **spike potential** (potențialul de vîrf). O dată cu atingerea vîrfului, potențialul de acțiune revine spre potențialul de repaus. Acest proces este denumit **repolarizare,** deoarece are loc refacerea polarizării normale a membranei. Spre sfîrșitul potențialului de acțiune apar **postpotențialele** (inițial negativ și apoi postpotențialul pozitiv).

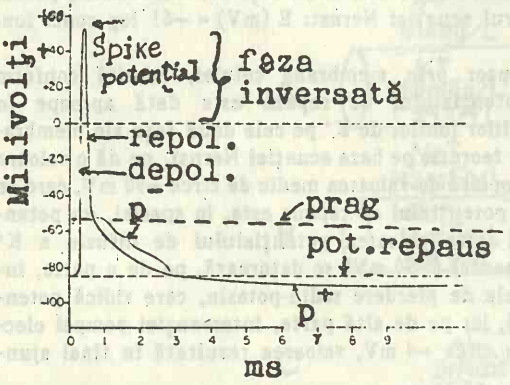


Fig. 4. Termenii fazelor potențialului de acțiune

Potențialul de acțiune nu apare pînă cînd valoarea potențialului de repaus nu crește în măsură suficientă să declanșeze reacțiile în lanț, care duc la apariția potențialului de acțiune. De regulă, este necesară o creștere bruscă a potențialului cu 15–30 mV. De exemplu, în fibrele nervoase groase, este necesară o creștere a potențialului de la –90 mV la –65 mV. Acest nivel de –65 mV se numește **prag de excitare.** După atingerea pragului, potențialul de acțiune se dezvoltă sub o formă explozivă, fiind independent de stimulul care l-a declanșat. Pentru un stimul dat axonul răspunde cu un potențial de acțiune maximal sau nu răspunde deloc, manifestînd, deci, un mod de comportare supus **legii „tot sau nimic".** Trebuie să arătăm că potențialul de acțiune al unui axon nu are totdeauna aceeași amplitudine, deoarece rezervele energetice ale axonului pot fi influențate de numeroși factori. Totuși, pentru o anumită stare axonul va avea pentru un stimul-prag un răspuns maxim.

Deci, potențialul de acțiune poate fi definit ca o succesiune stereotipă a depolarizării și repolarizării membranei, care are loc ori de cîte ori membrana este depolarizată dincolo de potențialul de prag. Celulele la nivelul cărora se poate declanșa potențialul de acțiune se numesc **celule excitabile.** Excitabilitatea este o proprietate tipică a celulelor nervoase și musculare.

Să vedem în detaliu cum se instalează potențialul de acțiune.

Factorii de bază, care determină depolarizarea și repolarizarea membranei în perioada potențialului de acțiune, sînt **canalele de sodiu și canalele de potasiu voltaj–dependente** (cu porți electrice). Se numesc voltaj–dependente, deoarece deschiderea și închiderea canalelor este determinată de modificarea voltajului membranar. Aceste două canale voltaj–dependente operează alături de pompa $Na^+ - K^+$ și de canalele de pierdere $Na^+ - K^+$.

Activarea și inactivarea canalelor de sodiu voltaj–dependente. În fig. 5 este reprezentat canalul de sodiu voltaj–dependent în trei stări separate. Canalul este prevăzut cu două **porți (bariere):** o poartă externă, numită **poarta de activare** (activation gate) și alta spre interiorul celulei, numită **poarta de inactivare.** În stare de repaus (potențialul – 90 mV) poarta de activare este închisă, fapt ce împiedică pătrunderea Na^+ prin acest canal.

Activarea canalului de sodiu. Cînd potențialul de membrană devine mai puțin negativ, urcînd de la –90 mV spre zero, el va atinge în final pragul de excitare (în general valori între –70 –50 mV), care produce modificări conformaționale bruște în poarta de activare și determină deschiderea canalului. Aceasta, la rîndul său, determină **starea de activare a membranei,** timp în care, datorită creșterii permeabilității membranei pentru Na^+ de 500 – 5.000 ori, ionul de Na^+ pătrunde prin canal în interiorul celulei.

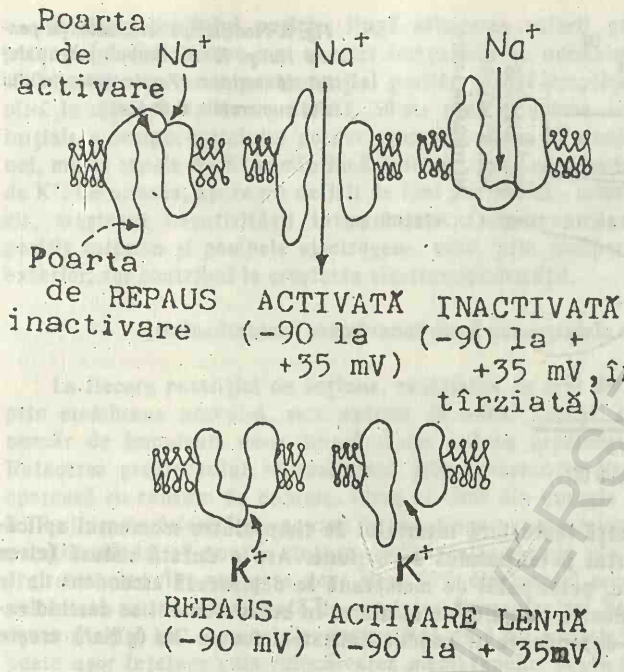


Fig. 5. Caracteristicile canalelor de sodiu şi potasiu voltaj–dependente. Canalele de potasiu se activează numai cînd potenţialul atinge valori pozitive

Inactivarea canalului de sodiu. Aceeaşi creştere a voltajului care a determinat deschiderea porţii de activare, determină închiderea porţii de inactivare. Totuşi, închiderea porţii are loc după o latenţă de cîteva fracţiuni de ms de la momentul deschiderii, moment ce permite pătrunderea în celulă a unei cantităţi suficiente de Na^+, aptă să depolarizeze membrana (fig. 5). În acest moment începe repolarizarea membranei. Poarta de inactivare nu se va redeschide pînă în clipa cînd potenţialul de membrană nu revine la valorile apropiate valorilor de repaus. Deci, canalele de sodiu pot fi redeschise numai după repolarizarea membranei.

Canalele de potasiu voltaj–dependente. În fig. 5 se fac observate aceste canale în perioada potenţialului de repaus, cît şi a celui de acţiune. În perioada de repaus poarta este închisă, împiedicîndu-se astfel efluxul ionului de K^+. Cînd potenţialul de membrană creşte de la –90 mV spre zero, are loc deschiderea lentă a porţii, fapt ce permite un eflux lent al K^+. Deschiderea completă a canalelor de K^+ se produce în momentul în care canalele de Na^+ au fost închise. În felul acesta, stoparea influxului de Na^+, concomitent cu accentuarea efluxului de K^+, accelerează mult repolarizarea.

Rezumatul evenimentelor care caracterizează potenţialul de acţiune

Atingerea pragului de excitare determină declanşarea unui fenomen membranar exploziv, a cărui expresie electrică este potenţialul de acţiune (fig. 6). Fenomenele se desfăşoară în următoarea ordine:

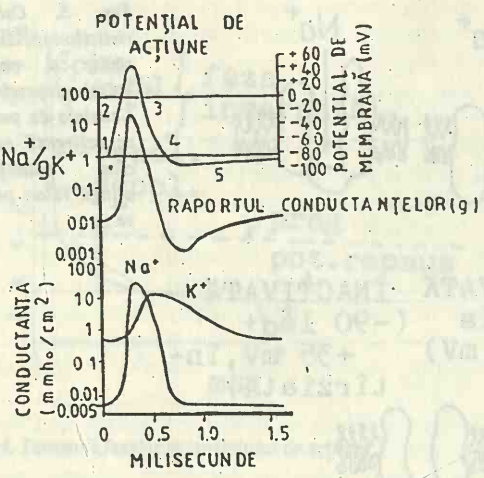


Fig. 6. Modificarea conductanței pentru Na și K în timpul potențialului de acțiune. Fazele potențialului sînt numerotate ca în text

1. **Perioada de latență** reprezintă intervalul de timp dintre momentul aplicării stimulului și începutul potențialului de acțiune. Are o durată redusă (circa 0,1 ms) și, în cursul său, potențialul de membrană se deplasează ascendent de la valoarea de repaus la valoarea pragului de excitare. În acest moment se deschid canalele de sodiu voltaj–dependente și conductibilitatea pentru Na (g Na^+) crește rapid de circa 5.000 ori.

2. **Depolarizarea.** După perioada de latență, influxul în avalanșă al ionului de Na^+ determină o depolarizare a membranei, continuată cu o trecere în zona valorilor pozitive, denumită „overshoot". Valoarea deflexiunii, pornind de la nivelul de repaus, este de circa 100–120 mV.

3. **Repolarizarea.** Acumularea masivă a Na^+ în interiorul celulei, acționează ca o frînă, reducînd la nivelul vîrfului undei pătrunderea acestui ion. Se închid canalele de Na^+ și conductanța membranei pentru acest ion revine la valoarea de repaus. În acest moment are loc o deschidere completă a canalelor pentru K^+ voltaj–dependente, care determină creșterea conductanței membranei pentru K^+ de 10–40 ori. Ionii de K^+, aflați în concentrație mare în interiorul celulei, părăsesc celula, iar potențialul revine spre zona valorilor negative (repolarizare).

În structurile nervoase deschiderea completă a canalelor de K^+ coincide cu vîrful potențialului, din care cauză repolarizarea începe abrupt, chiar de la vîrf (spike–potențial). În alte structuri (fibra miocardică) creșterea conductanței la K^+ începe cu o oarecare întîrziere, fapt ce determină apariția unui platou de durată variabilă.

4. **Postpotențialul negativ** se manifestă ca o întîrziere a repolarizării, ce devine mai lentă față de perioada inițială, rapidă. Acest postpotențial se datorează excesului de Na^+ intracelular, menținut prin permeabilitatea scăzută față de ion. Acest exces nu poate fi compensat rapid prin ieșirea K^+, a cărui conductanță începe să revină la normal. Compensarea excesului de Na^+ se va realiza prin două mecanisme. Primul este reprezentat de difuziunea ionică din zona adiacentă membranei spre restul citoplasmei. Cel de al doilea constă în pomparea activă a sodiului spre exterior. Deși operează mai lent, acest ultim mecanism reprezintă procedeul principal de „reîncărcare" a membranei.

5. **Postpotenţialul pozitiv.** După atingerea valorii potenţialului de repaus, potenţialul devine ceva mai negativ comparativ cu normalul. Acest exces de negativitate este denumit **postpotenţial pozitiv.** Are o amplitudine de zecimi de mV pînă la cîţiva mV, iar ca durată, 50 ms pînă la cîteva secunde. Cauza porţiunii iniţiale a postpotenţialului pozitiv constă în aceea că după repolarizarea membranei, multe canale de K^+ rămîn încă deschise, ceea ce permite prelungirea efluxului de K^+. Ca urmare, apare un deficit de ioni pozitivi din interiorul celulei sau, altfelzis, creşterea negativităţii intracelulare. În partea finală a postpotenţialului pozitiv intervin şi pompele electrogene, care, prin pomparea în exces a Na^+ spre exterior, vor contribui la creşterea electronegativităţii.

„Reîncărcarea" membranei după potenţialele de acţiune

La fiecare potenţial de acţiune, cantitatea de ioni de Na^+ şi K^+, ce difuzează prin membrana nervului, este extrem de mică. Totuşi, transmiterea unui mare număr de impulsuri de-a lungul fibrei reduce gradientul concentraţiei ionice. Refacerea gradientului se realizează prin intervenţia $Na^+ - K^+ -$ ATP-azei, care operează cu consum de energie. Circa 15–30% din energia rezultată prin hidroliza ATP-ului este folosită de neuron la funcţionarea pompelor $Na^+ - K^+$ (pentru comparaţie arătăm că pentru sinteza mediatorului chimic sau transformările lipidelor şi proteinelor sînt necesare doar circa 10% din totalul energiei). Activitatea pompelor este mult intensificată de creşterea concentraţiei Na^+ intracelular: dublarea concentraţiei Na^+ intracelular intensifică de 8 ori activitatea pompelor. De aici se poate uşor înţelege cum reîncărcarea membranelor poate fi autodeclanşată ori de cîte ori gradientul concentraţiei Na^+ şi K^+ diminuează.

Dacă înregistrăm termogeneza nervului în perioada conducerii impulsurilor nervoase, se observă o intensificare a termogenezei paralel cu creşterea frecvenţei impulsurilor transmise (fig. 7). Termogeneza reprezintă un mijloc de măsurare a ratei metabolice, deoarece căldura reprezintă produsul final al reacţiilor metabolice.

Rolul pompelor de $Na^+ - K^+$ în reîncărcarea fibrelor nervoase constă în menţinerea unei diferenţe adecvate a concentraţiei Na^+ şi K^+ transmembranar. În cazul în care metabolismul fibrei nervoase scade brusc, iar ionii de Na^+ şi K^+ nu

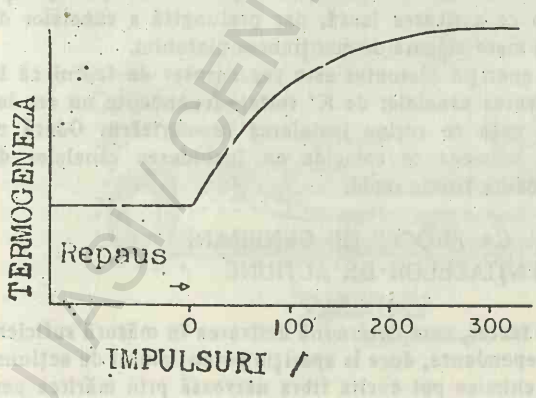


Fig. 7. Termogeneza nervului în funcţie de frecvenţa potenţialelor de acţiune (Guyton)

şi-au reluat locurile iniţiale, fibra nervoasă mai poate transmite circa 1/2 milion de impulsuri nervoase, înainte de a fi necesară reîncărcarea ei. Deci, potenţialul de acţiune ca atare este un proces pasiv, spre deosebire de procesul de reîncărcare a membranelor, care este activ şi necesită folosirea ATP ca sursă energetică.

Potenţialul de acţiune sub formă de platou

În unele cazuri membrana excitată nu se repolarizează imediat după depolarizare, ci potenţialul se menţine cîteva ms sub formă de platou. Platoul prelungeşte mult perioada de depolarizare (fig. 8).

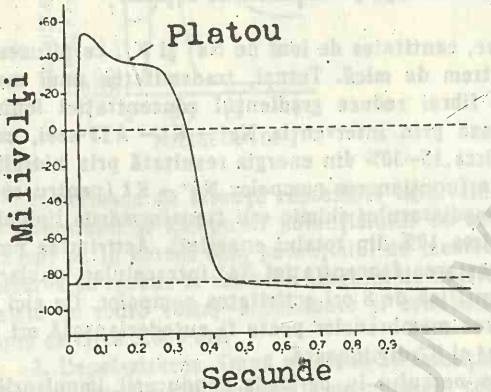


Fig. 8. Potenţialul de acţiune sub formă de platou în fibra miocardică

Acest tip de potenţial de acţiune se observă la muşchiul cardiac, unde platoul durează 0,2–0,3 secunde. Durata mare a platoului este determinată de diferiţi factori. În primul rînd, în fibra miocardului, depolarizarea este determinată de două tipuri de canale: 1 – canale obişnuite de Na^+ voltaj–dependente, numite **canale rapide** şi 2 – canale de Ca^{2+} – Na^+ voltaj–dependente, care se activează lent, din care cauză se numesc **canale lente.** Ele permit în special influxul de Ca^{2+}, dar într-o oarecare măsură şi de Na^+. Activarea canalelor rapide determină apariţia vîrfului potenţialului, în timp ce activarea lentă, dar prelungită a canalelor de Ca^{2+} – Na^+ este responsabilă în mare măsură de menţinerea platoului.

Un alt factor implicat în apariţia platoului este reprezentat de faptul că în unele structuri excitabile activarea canalelor de K^+ voltaj–dependente nu are loc decît spre sfîrşitul platoului, ceea ce reţine instalarea repolarizării. Odată ce canalele de K^+ se activează, moment ce coincide cu închiderea canalelor de Ca^{2+} – Na^+, repolarizarea se produce foarte rapid.

EXCITAREA CA PROCES DE GENERARE A POTENŢIALELOR DE ACŢIUNE

Stimularea chimică. Orice factor, care determină activarea în măsură suficientă a canalelor de sodiu voltaj-dependente, duce la apariţia potenţialului de acţiune. De exemplu, unele substanţe chimice pot excita fibra nervoasă prin mărirea per-

meabilităţii membranei la ionii de Na^+. În categoria excitanţilor chimicie intră acizii, bazele, aproape orice soluţie salină în concentraţie mare şi, îndeosebi, acetilcolina, care constituie mediatorul chimic al multor sinapse. Ea constituie unul din cei mai importanţi excitanţi, care determină excitarea muşchilor striaţi sau a unor neuroni. În prezent sînt cunoscute cîteva zeci de substanţe chimice, care pot excita diferite zone nervoase.

Stimularea mecanică. Strivirea, ciupirea sau înţeparea unei fibre nervoase sînt factori care pot determina apariţia potenţialului de acţiune. Toţi mecanoreceptorii (receptori tactili, kinestezici, acustici etc.) reacţionează la excitanţi mecanici.

Stimularea electrică. În cercetările de fiziologie experimentală şi în cele cu scop clinic, se utilizează, de regulă, excitanţi electrici. Totuşi, nu orice mod de aplicare a curentului cauzează excitarea, din care cauză vom prezenta unele detalii legate de acest excitant.

Fenomenele electrotonice. Dacă se aplică doi electrozi prin intermediul cărora se închide un circuit electric continuu, pe suprafaţa membranei excitarea acesteia se face numai la polul negativ numit **catod,** în timp ce la polul pozitiv, numit **anod,** fibra nervoasă devine, în comparaţie cu starea normală, mai rezistentă la excitare. Modificările fibrei nervoase, care apar în zona polilor prin care trece curentul continuu, se numesc **fenomene electrotonice.** Ele se caracterizează prin creşterea excitabilităţii şi a conductibilităţii în zona catodului şi prin modificări inverse în zona anodului. Cauza acestor efecte este următoarea (fig. 9): reamintim că pentru iniţierea potenţialului de acţiune este necesară deschiderea canalelor de Na^+ voltaj–dependente, care se produce atunci cînd potenţialul de membrană creşte la valoarea pragului de excitare. Curentul catodic, prin sarcinile negative aduse, neutralizează o parte de sarcini pozitive de repaus, ceea ce face ca potenţialul de membrană să se apropie sau să depăşească valoarea pragului de excitare. Aceasta determină creşterea excitabilităţii la catod. La anod se produc fenomene inverse: sarcinile pozitive, aduse de anod, hiperpolarizează membrana. Ca urmare, electronegativitatea din interiorul celulei creşte, modificîndu-se astfel valoarea pragului de excitare de potenţialul de repaus, şi deci, se obţine o scădere a excitabilităţii membranei. După întreruperea circuitului electric, modificările excitabilităţii şi ale conductibilităţii din zona celor doi poli se inversează (v. Lucrări practice).

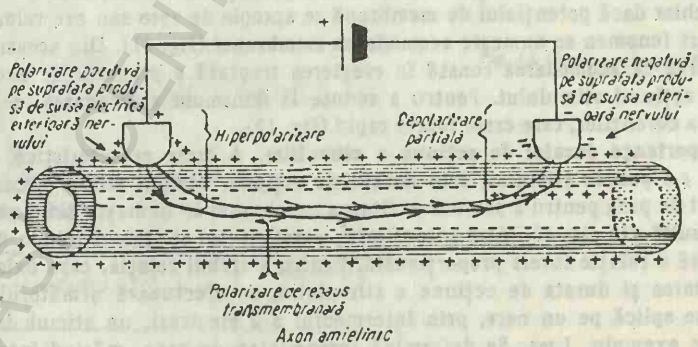


Fig. 9. Electrotonusul fiziologic

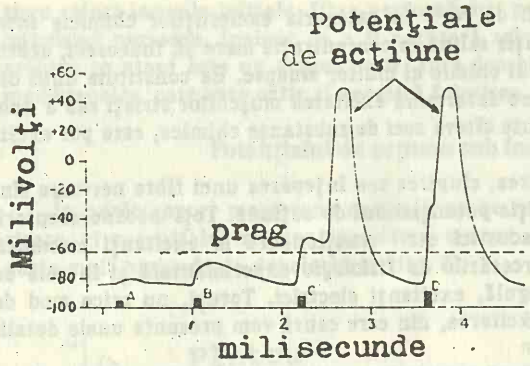


Fig. 10. Potenţiale locale

Importanţa intensităţii stimulilor. Pentru a provoca procesul de excitaţie, este nevoie de un stimul suficient de intens. Intensitatea minimă a excitantului, aptă de a produce un impuls, se numeşte **intensitate de prag.** Intensităţile excitanţilor, sub valoarea pragului de excitare, se numesc **intensităţi subliminale.**

Stimularea membranelor excitabile cu excitanţi subliminali, care nu dau naştere potenţialelor de acţiune propagate, cauzează modificări de conductibilitate şi de potenţial cu caracter local, reversibil; un răspuns local, care nu se propagă (fig. 10). Spre deosebire de potenţialul de acţiune, acest potenţial local nu se supune legii „tot sau nimic", adică nu este maximal, ci creşte în amplitudine proporţional cu intensitatea excitantului pînă la valoarea de prag, cînd apare răspunsul exploziv. În figura alăturată se observă creşterea amplitudinii potenţialelor locale (A, B) paralel cu creşterea intensităţii stimulului şi generarea potenţialului de acţiune (C, D), cînd se ajunge la valoarea de prag sau supraliminal.

Importanţa vitezei de creştere a stimulilor. A doua caracteristică a stimulilor este viteza lor de creştere, cu alte cuvinte, **rapiditatea, bruscheţea** cu care se aplică. Dacă potenţialul de membrană creşte foarte lent, din cauza aplicării unor excitanţi ce cresc lent în intensitate, porţile de inactivare a canalelor de Na^+ vor avea timp să se închidă în perioada în care porţile de activare a canalelor de Na^+ sînt deschise. Ca urmare, deschiderea canalelor de Na^+ va fi mai puţin eficace în creşterea influxului de Na^+, deoarece multe porţi de inactivare a canalelor de Na^+ vor fi deja închise. Deci, creşterea lentă a intensităţii excitantului va necesita, în vederea declanşării potenţialului de acţiune, un stimul cu valoare de prag mai mare sau, în cazul creşterii prea lente, potenţialul de acţiune nu va apare deloc, chiar dacă potenţialul de membrană se apropie de zero sau are valori pozitive. Acest fenomen se numeşte **acomodarea membranei** (fig. 11). Din această figură se observă că acomodarea constă în creşterea treptată a pragului de excitare în timpul acţiunii stimulului. Pentru a reduce la minimum acomodarea, se preferă folosirea curenţilor, care cresc foarte rapid (fig. 12).

Importanţa duratei de acţiune a stimulilor. A treia caracteristică, pe care trebuie s-o posede stimulul, este **durata de acţiune.** Timpul minim necesar unui excitant de prag pentru a provoca excitarea membranei se numeşte **timp util.** După cum rezultă din fig. 13, între intensitatea excitantului şi timpul minim de acţiune există o relaţie invers proporţională. Pentru a stabili relaţia, care există între intensitatea şi durata de acţiune a stimulului, se efectuează următorul experiment: se aplică pe un nerv, prin intermediul a 2 electrozi, un stimul de durată fixă, de exemplu, 1 ms. Se determină intensitatea de prag, mărind intensitatea curentului, pînă se obţine un răspuns minim. După aceasta se modifică treptat durata stimulului şi se caută intensitatea corespunzătoare. Pe baza valorilor

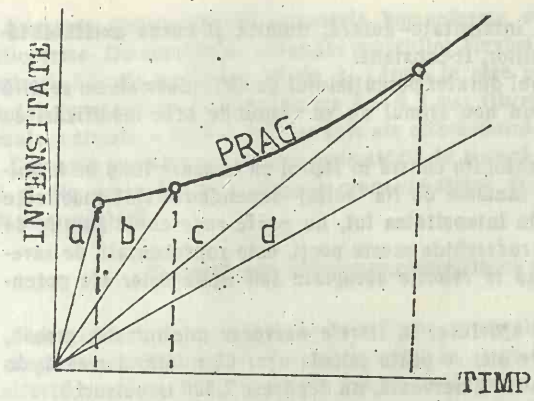


Fig. 11. Acomodarea. Un curent care se aplică lent (b, c) este mai puțin eficace decît unul care se aplică brusc (a). Dacă creșterea este foarte lentă (d), el nu va atinge pragul de excitare

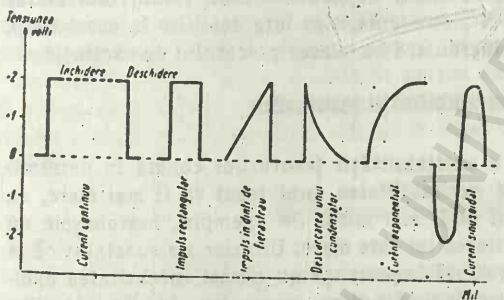


Fig. 12. Cîteva forme de excitanți electrici (Din Baciu)

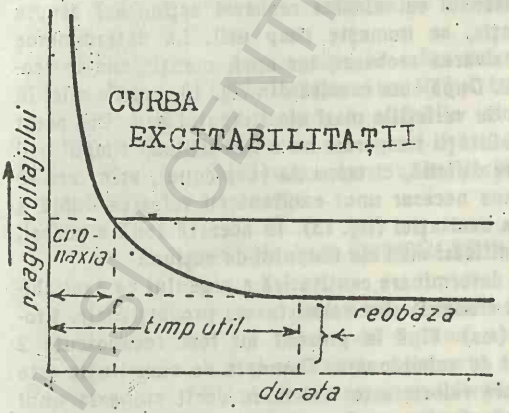


Fig. 13. Curba excitabilității

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

obținute, se construiește curba intensitate–durată, numită și curba excitabilității. Pentru durate mici ale stimulilor, It-constant.

Perioada refractară. În timpul duratei potențialului de vîrf, plasmalema se află în **faza refractară absolută:** la un nou stimul nu va răspunde prin modificări de potențial.

Cauza perioadei refractare absolute constă în faptul că la scurt timp de la inițierea potențialului de acțiune canalele de Na^+voltaj–dependente sînt inactivate și nici un excitant, indiferent de intensitatea lui, nu poate redeschide porțile de inactivare. Unica cauză, care va redeschide aceste porți, este reprezentată de revenirea potențialului de membrană la valorile apropiate sau egale celor ale potențialului de repaus.

Durata perioadei refractare absolute, în fibrele nervoase mielinizate, groase, este de circa 1/2.500 secunde. De aici se poate calcula ușor că numărul maxim de impulsuri, ce pot fi conduse de o fibră nervoasă, nu depășesc 2.500 impulsuri/s.

După faza refractară absolută urmează **faza refractară relativă,** care durează circa 1/4–1/2 din durata fazei refractare absolute. În această fază, pot apare potențiale de acțiune, dar numai la stimuli supraliminali. Apariția ei se datorează faptului că: 1 – unele canale de sodiu voltaj–dependente n-au revenit din starea lor de inactivare și 2 – canalele de K^+, de regulă, sînt larg deschise în acest timp, provocînd hiperpolarizarea, ceea ce îngreuiază instalarea procesului de excitație.

Măsurarea excitabilității țesuturilor

O metodă simplă de evaluare a excitabilității țesuturilor constă în determinarea **pragurilor de excitare.** Cu cît excitabilitatea unui țesut va fi mai mare, cu atît valoarea de prag a excitantului va fi mai mică. De exemplu, bastonașele au prag mic de excitare, deci excitabilitatea lor este mare. Ulterior s-a constatat că la formarea procesului de excitație prezintă importanță nu numai intensitatea excitantului, ci și timpul cît acesta acționează asupra țesuturilor (v. fig. 13). Din curba respectivă rezultă că există o valoare minimă a excitantului, care acționînd un timp nelimitat asupra țesuturilor, determină apariția potențialului de acțiune, deci a procesului de excitație. Valoarea acestui prag de excitare este denumită **reobază,** iar timpul minim cît excitantul cu valoarea reobazei acționează asupra țesutului pentru a provoca excitația, se numește **timp util.** La determinarea timpului util se folosește inițial valoarea reobazei, iar apoi, menținîndu-se reobaza constantă, se caută timpul util. După cum rezultă din fig. 13, erorile mici în determinarea reobazei sînt cauzate de variațiile mari ale timpului util. Din acest motiv, pentru caracterizarea excitabilității temporale nu a fost utilizat timpul util al reobazei a cărui determinare este dificilă, ci **cronaxia** (Lapicque), prin care se subînțelege timpul minim de acțiune necesar unui excitant cu valoarea dublă a reobazei, care ar determina apariția excitației (fig. 13). În această zonă a curbei, variațiile intensității determină modificări mici ale timpului de acțiune.

Cronaxia reprezintă metoda de determinare cantitativă a gradului de excitabilitate. Excitabilitatea țesuturilor și cronaxia sînt valori invers proporționale. Cronaxia se exprimă în milisecunde (ms). Pînă în prezent au fost recunoscute 2 tipuri de cronaxii: de constituție și de subordonare. **Cronaxia de constituție** este cronaxia unui organ denervat și care valoric este mai mare decît cronaxia unui organ cu funcționare nealterată. Aceasta din urmă se numește **cronaxia de subordonare.**

Cronaxia ţesuturilor la animalele homeoterme este mai mică decît la cele poikiloterme. De asemenea, cronaxia muşchilor flexori este mai mică decît a celor extensori. Fibrele mielinice de tip A, cărora le este proprie cea mai mare excitabilitate, au cronaxia cuprinsă între 0,1–0,2 ms; fibrele amielinice – 0,5 ms; cele musculare striate – 0,25–1 ms, iar cele ale miocardului – 1–3 ms.

Cronaxia permite aprecierea capacităţii de muncă a muşchilor în stare patologică şi din această cauză metoda cronaximetrică şi-a găsit o largă utilizare în medicina practică.

Factorii care măresc excitabilitatea membranei

Orice factor, care contribuie la mărirea permeabilităţii membranei, determină creşterea excitabilităţii. Un rol deosebit în acest caz îl joacă ionul de Ca^{2+}, ce manifestă un efect profund asupra mărimii voltajului, la care se activează canalele de Na^+. În hipocalcemie, deschiderea canalelor de Na^+ se produce în rezultatul creşterii reduse a potenţialului de membrană faţă de valoarea de repaus. În aceste condiţii, fibra nervoasă devine destul de excitabilă, descărcîndu-se uneori fără motiv. De fapt, scăderea calcemiei cu 30–50% cauzează descărcări spontane în multe fibre nervoase periferice, provocînd contracţii musculare tetanice, care, cînd cuprind musculatura respiratorie, pot deveni fatale.

Se pare că aceşti ioni se fixează pe partea externă a proteinelor canalelor de Na^+ voltaj–dependente. Sarcinile pozitive ale ionilor de Ca^{2+} modifică starea electrică a proteinelor canalului, mărind în felul acesta voltajul necesar deschiderii porţii.

Inhibitorii excitabilităţii

Inhibarea excitabilităţii se poate obţine prin mărirea concentraţiei Ca^{2+} în mediul extracelular, Ca^{2+} în acest caz funcţionînd ca un **stabilizator al membranei.** De asemenea, scăderea concentraţiei K^+ din lichidul extracelular provoacă inhibarea excitabilităţii, iar în paralizia periodică familială, o boală ereditară, concentraţia K^+ din mediul extracelular este atît de diminuată, încît subiectul devine paralizat. Administrarea K^+ i. v. determină revenirea instantanee a organismului la starea normală.

Anestezicele, cum sînt cocaina, procaina etc. acţionează direct asupra membranelor, diminuînd permeabilitatea pentru Na^+ şi deci scăderea excitabilităţii. Efecte similare prezintă şi substanţele liposolubile (alcoolul, eterul, cloroformul), care intervin în transportul Na^+.

CO_2 în concentraţie mare (presiunea parţială circa 40 mmHg) acţionează inhibitor asupra excitabilităţii.

UNELE ASPECTE ALE CONDUCERII EXCITAŢIEI ÎN NERVI

Conductibilitatea este proprietatea structurilor excitabile de a-şi autodirija impulsurile nervoase. Potenţialul de acţiune, apărut în orice punct pe suprafaţa membranei, poate excita porţiunile adiacente ale membranei în repaus, fapt ce determină autoconducerea lui. Mecanismul dirijării este indicat în fig. 14. În fig. A se observă o fibră nervoasă în repaus, care în fig. B a fost excitată la mijloc. Săgeţile indică un **„circuit local"** al curentului, ce se scurge de la pozitiv la negativ pe

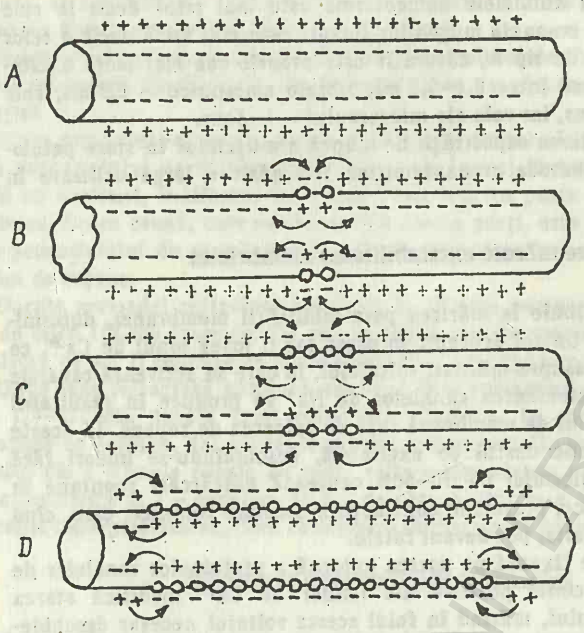


Fig. 14. Propagarea potenţialelor de acţiune în ambele direcţii

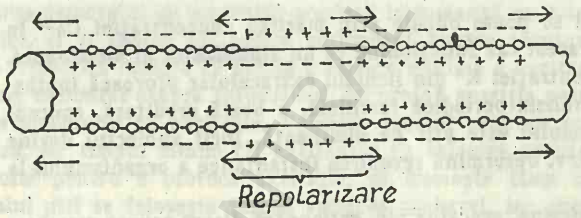


Fig. 15. Propagarea repolarizării

ambele feţe ale membranei între zonele depolarizate ale membranei şi cele în repaus. Aceste sarcini pozitive, ce se deplasează, determină pe o anumită distanţă a membranei (de 3–4 mm; distanţa depinde de lungimea de undă a influxului nervos) o creştere a potenţialului de membrană ce depăşeşte valoarea de prag. Ca urmare, în zonele invadate de circuitul local, canalele de Na^+ se activizează, apare un nou potenţial (exploziv) de acţiune capabil să se deplaseze (fig. C şi D). Zonele nou-depolarizate produc un nou circuit local de curent, ce se deplasează de-a lungul membranei, determinînd depolarizarea progresivă a zonelor învecinate. În acest mod potenţialul de acţiune se autoregenerează. Răspîndirea procesului de depolarizare, prin fibra nervoasă sau musculară, duce la formarea **impulsului nervos** sau **muscular.**

Propagarea repolarizării. Durata potenţialului de acţiune în orice punct al membranei este aceeaşi. Deci se poate afirma că procesul repolarizării începe în locul acţiunii excitantului, după care se deplasează de-a lungul membranei în aceeaşi direcţie, cu depolarizarea propriu-zisă (fig. 15).

Din mecanismul descris rezultă că în fibra nervoasă dirijarea se realizează în ambele direcţii **(conducere indiferentă).** Conducerea unidirecţională se imprimă de către sinapse.

Factorii care afectează viteza de conducere

Diametrul axonului. Viteza este direct proporţională cu grosimea axonului. La fibrele mielinice viteza (în m/s) este egală cu diametrul acestor fibre mărit de 6 ori.

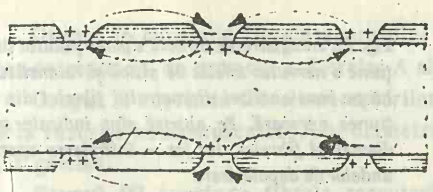


Fig. 16. Conducerea prin salturi în fibra mielinică. Săgeţile indică sensul curenţilor (Vasilescu)

Viteza de conducere depinde şi de prezenţa tecii cu mielină. La fibrele amielinice conducerea se face prin curenţi locali alăturaţi (fig. 14). La fibrele mielinice, cu strangulaţiile Ranvier de 0,5 µm lungime şi distanţă internodală de 2–3 mm, potenţialele de acţiune, ce apar numai la nivelul nodurilor, se transmit prin salturi din nod în nod (fig. 16). Deoarece internodul este acoperit cu mielină (mielina prezintă o rezistenţă electrică enormă şi este impermeabilă pentru ioni), el este absolut pasiv. Singura zonă activă a fibrei mielinice este regiunea nodului Ranvier, unde permeabilitatea membranei este de 500 ori mai mare, faţă de cea a membranei fibrelor amielinice. Impulsul poate fi condus de la un nod la altul prin lichidul extracelular limitrof şi prin axoplasmă, sub formă de salt, excitînd succesiv nodurile.

Conducerea prin salt presupune, pe de o parte, o viteză de conducere superioară a fibrelor amielinice, iar pe de altă parte, duce la un consum energetic redus de „reîncărcare" a membranei. Se face prin conduceri succesive ale impulsurilor, deoarece depolarizarea şi repolarizarea (deci, fluxurile ionice) se realizează numai în zona strangulaţiilor Ranvier. Pompa $Na^+ - K^+$ – ATP-aza există numai în zona nodurilor Ranvier.

Viteza de conducere este mult mai mare la animalele homeoterme decît la cele poikiloterme, la axonii de acelaşi tip şi de aceeaşi grosime.

Forma biopotenţialelor derivate din nerv

Un nerv mixt conţine mai multe grupe de fibre. Dacă un asemenea nerv este stimulat de un excitant puternic, sînt excitate toate fibrele, care intră în structura lui. Dacă electrodul de derivare (culegere) se plasează la o distanţă suficient de mare de locul excitării (de exemplu, 80 mm), se pot înregistra cîteva grupe de unde monofazice, generate de viteze diferite de conducere a potenţialelor de acţiune ale principalelor grupe de fibre nervoase, denumite fibre de tipul A şi C (fig. 17).

Fibrele A sînt fibre mielinizate din cadrul nervului spinal. Tipul C de fibre, cele amielinice, conduc impulsurile cu viteză mică. În tabelul 1 sînt redate diametrul, viteza şi funcţia unor fibre.

Se observă că fibrele groase A alfa produc o viteză de pînă la 120 m/s, deci, o lungime mai mare decît a unui teren de fotbal este străbătută într-o secundă. Pe de altă parte, fibrele C desfăşoară o viteză de circa 0,5 m/s. În acest caz parcurgerea distanţei de la degetul piciorului, la măduva spinării, necesită circa 2 secunde. Într-un nerv periferic, peste 2/3 din totalul fibrelor sînt reprezentate de fibre de tip C. Ele pot transmite un mare număr de informaţii printr-un conductor de grosime relativ mică. Dacă toate fibrele dintr-un nerv ar fi de tip A, grosimea nervului ar trebui să fie de mărimea unei funii groase, iar cea a măduvei spinării, cît grosimea întregului corp.

În fiziologia analizatorilor, fibrele nervoase sînt împărţite, de regulă, în următoarele grupe:

Grupul Ia cuprinde fibrele terminaţiei anulospirale ale fusului neuromuscular. Au diametrul de circa 17 µm şi corespund tipului A alfa.

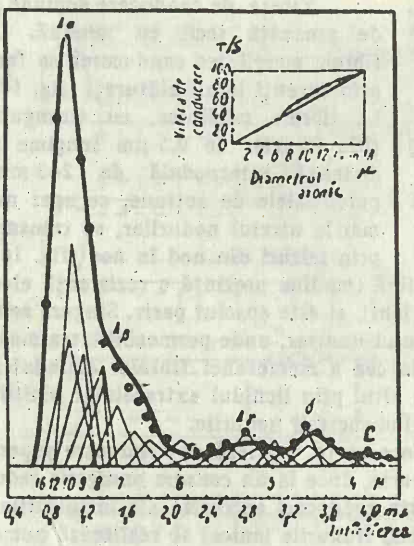


Fig. 17. Înregistrarea directă a potențialului de acțiune a nervului sciatic de pisică și reconstituirea lui pe baza analizei diametrului fibrelor din secțiunea nervoasă. Pe abscisă sînt indicate: sus — diametrul fibrelor, iar jos — întîrzierea apariției undelor de depolarizare

Tabelul 1. Caracteristicile fibrelor nervoase

	Tipuri de fibre	Diametrul fibrei μm	Grosimea	Viteza de conducere (m/s)		
				Poikilo-terme (20°C)	Homeo-terme (37°C)	Funcția
A	alfa	10—20	groase	20—40	60—120	Fibre motorii și aferente ale fusului neuromuscular
	beta	7—15	"	15—30	40—90	Fibre de la receptorii tactili
	gamma	4—8	subțiri	8—15	30—45	Fibre eferente intrafusale musculare
	delta	2,5—5	"	5—9	15—25	Fibre ale termo- și nocireceptorilor
C		0,3—1,5	foarte subțiri	0,3—0,8	0,5—2	Fibre postganglionare

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Grupul Ib cuprinde fibrele aparatului tendinos Golgi cu diametrul de 16 µm, care corespunde, de asemenea, fibrelor A alfa.

Grupul II cuprinde fibrele receptorilor cutanaţi şi ale terminaţiilor în buchet de la fusurile neuromusculare. Au diametrul de 8 µm şi corespund fibrelor A beta şi A gamma.

Grupul III cuprinde fibrele receptorilor termici şi algici. Au diametrul de circa 3 µm şi corespunde fibrelor A delta.

Grupul IV cuprinde fibre amielinice cu diametrul de 0,2–1 µm şi corespund tipului C de fibre.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul II

Transmiterea sinaptică

Informaţia este transmisă SNC printr-o înlănţuire de neuroni. În timpul transmiterii impulsurilor prin SNC, acestea pot fi: 1 – blocate; 2 – transformate din impuls unic în impulsuri repetate (trenuri de impulsuri) sau 3 – integrate cu impulsurile altor neuroni, determinînd în neuronii succesivi un model complicat de impulsuri. Toate aceste funcţii pot fi clasificate drept funcţii sinaptice. Sinapsele pot fi **chimice** sau **electrice.**

Anatomia funcţională a sinapsei chimice neuro-neuronale

Sinapsa neuro-neuronală reprezintă zona, unde are loc transmiterea informaţiei de la un neuron la altul. La acest nivel, cei doi neuroni intră în contiguitate, axonul unuia dintre ei (neuronul presinaptic) terminîndu-se pe corpul celulei, dendritele sau axonul celuilalt neuron (neuron postsinaptic) – cu nişte butoni sinaptici. În funcţie de zona neuronului postsinaptic, cu care se realizează contactul, sinapsele pot fi **axodendritice, axosomatice sau axoaxonice.** Există, de rînd cu acestea, şi sinapse **dendrodendritice, dendrosomatice, dendroaxonice, somatodendritice, somatosomatice.**

Neuronii diferă prin forma şi mărimea corpului celular, dimensiunile şi numărul dendritelor, dimensiunea axonului, numărul terminaţiilor presinaptice la nivelul unui singur neuron, care poate oscila între 100 şi cîteva mii, din care circa 80–90 la sută sînt localizaţi pe dendrite, iar restul pe somă sau axon. Toate aceste deosebiri fac ca neuronii, din diverse zone ale SNC, să reacţioneze la impulsurile aferente în mod diferit şi, deci, să efectueze funcţii diferite.

Forma sinapselor chimice este variată. Sub aspect funcţional, toate tipurile de sinapse chimice prezintă următoarele corelaţii (fig. 18): înainte de joncţiune, axonul dobîndeşte o formă de buton (**buton sinaptic**). Butonul presinaptic conţine 2 structuri: **veziculele sinaptice** şi **mitocondriile** (ambele participînd la transmiterea impulsului). Veziculele conţin mediatorul chimic excitator saù inhibitor. Mitocondriile generează ATP-ul necesar resintezei mediatorului, care trebuie urgent restabilit, deoarece cantitatea de mediator depozitată în vezicule poate să fie consumată în funcţie de activitatea sinaptică în cîteva s sau minute. Sinteza **neurotransmiţătorului (mediatorului)** are loc atît la nivelul somei neuronale, cît şi la nivelul terminaţiei butonate.

Cît priveşte **stocarea mediatorului** chimic, pînă nu de mult se afirma că veziculele sinaptice ar fi să reprezinte sediul unic al stocurilor presinaptice. Cercetările recente pe sinapsa gigantă din organul electric al unor peşti au constatat prezenţa unor stocuri citoplasmatice de mediator. În fig. 19 se arată un **compartiment stabil** (de „depozit"), care cuprinde mediatorul de rezervă, ce se eliberează mai tîrziu în cursul stimulării. Al doilea compartiment, reprezentat prin **compartimentul labil,** conţine mediatorul imediat disponibil în momentul stimulării.

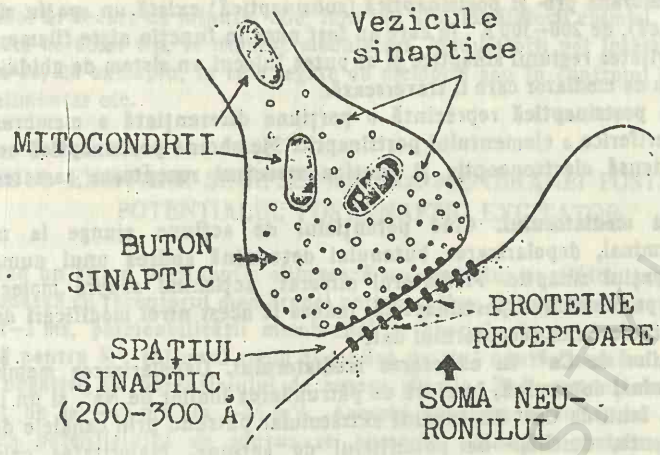


Fig. 18. Anatomia funcțională a sinapsei (Guyton)

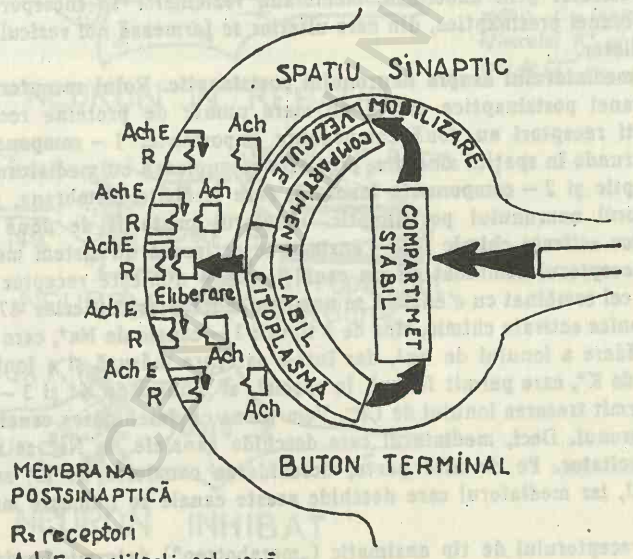


Fig. 19. Reprezentarea schematică a etapelor transmiterii sinaptice (După Rusu și col.)

Între membrana pre- şi postsinaptică (subsinaptică) există un spaţiu sinaptic (fanta sinaptică), de 200–300 Å, în care au fost puse în funcţie nişte filamente, ce asigură adezivitatea regiunii sinaptice şi ar putea înlocui un sistem de ghidaje pentru moleculele de mediator care îl traversează.

Regiunea postsinaptică reprezintă o porţiune diferenţiată a membranei şi citoplasmei periferice a elementului postsinaptic. **Membrana postsinaptică** este, de regulă, mai densă electronooptic şi conţine **structuri receptoare** caracteristice mediatorului.

Eliberarea mediatorului. Cînd potenţialul de acţiune ajunge la nivelul butonului terminal, depolarizarea butonului determină golirea unui număr de vezicule în spaţiul sinaptic. Mediatorul eliberat, acţionînd asupra moleculelor receptoare de pe membrana postsinaptică, induce la acest nivel modificări de permeabilitate caracteristice receptorului dat.

Rolul ionilor de Ca^{2+} în eliberarea mediatorului. Depolarizarea membranei butonului terminal determină, în afară de pătrunderea ionilor de Na^+, şi un influx masiv de Ca^{2+}. Ionii de Ca^{2+} din mediul extracelular pătrund prin canalele de Na^+ voltaj–dependente, deschise de potenţialul de acţiune. Majoritatea calciului pătrunde însă prin canale specifice de Ca^{2+} voltaj–dependente, care se deschid cu o oarecare latenţă. Ionii de Ca^{2+}, ce au pătruns în butonul terminal, se combină cu **calmodulina**, un receptor intracelular de Ca^{2+}, care determină combinarea veziculelor sinaptice, limitrofe membranei presinaptice; fuziunea acestor membrane urmată de golirea conţinutului din spaţiul sinaptic prin **exocitoză**. După golirea conţinutului vezicular prin exocitoză, membrana veziculelor se încorporează în structura membranei presinaptice, din care ulterior se formează noi vezicule, ce se încarcă cu mediator.

Acţiunea mediatorului asupra neuronului postsinaptic. Rolul receptorilor. La nivelul membranei postsinaptice există un mare număr de proteine receptoare (fig. 19). Aceşti receptori au două componente importante: 1 – **componenta de cuplare**, ce pătrunde în spaţiul sinaptic, prin care se cuplează cu mediatorul ajuns în spaţiul sinaptic şi 2 – **componenta ionoforă**, care străbate membrana, pătrunzînd în interiorul neuronului postsinaptic. Ionoforul poate fi de două feluri: 1 – **canale ionice activate chimic** şi 2 – **enzima**, ce activează un sistem metabolic intracelular. Receptorul combinat cu un canal ionic se numeşte receptor de tip „**ionotrop**", iar cel combinat cu o enzimă se numeşte **metabotrop**" (Eccles '87).

Canalele ionice activate chimic, sînt de 3 tipuri: 1 – **canale de Na^+**, care permit fluxul cu precădere a ionului de Na^+, dar într-o oarecare măsură şi a ionului de K^+; 2 – **canale de K^+**, care permit fluxul, în special, al ionului de K^+ şi 3 – **canale de Cl^-**, care permit trecerea ionului de Cl^-. Vom vedea că deschiderea canalelor de Na^+ excită neuronul. Deci, mediatorul care deschide canalele de Na^+ se numeşte **mediator excitator**. Pe de altă parte, deschiderea canalelor de K^+ sau Cl^- inhibă neuronul, iar mediatorul care deschide aceste canale se numeşte **mediator inhibitor**.

Activarea receptorului de tip enzimatic („metabotrop") determină prin reacţiile enzimatice, pe care le declanşează în structura subsinaptică, fie efecte de scurtă durată (de exemplu, modificarea permeabilităţii membranei pentru ioni), fie efecte de lungă durată (de exemplu, memorie etc.). De lungă durată este considerat efectul de activare a genelor, ce poate sintetiza un număr mărit de receptori postsinaptici. De asemenea, prin activarea proteinkinazelor se poate ajunge la un număr mai mic de receptori. Modificări de acest tip pot afecta reactivitatea

sinapselor în decurs de minute, zile, luni sau ani. **Mediatorii** chimici, care determină efecte de acest tip, se numesc **modulatori.** Modulatorii pot interveni în diverse procese ca, de exemplu, în cele legate de memorie sau în controlul comportamentului alimentar etc.

EFECTUL EXCITĂRII SINAPSEI ASUPRA MEMBRANEI POSTSINAPTICE. POTENȚIALUL POSTSINAPTIC EXCITATOR

Cînd un buton presinaptic eliberează un mediator excitator, acesta din urmă reacționează cu receptorul membranei postsinaptice, determinînd creșterea, pentru circa 1–2 ms, permeabilității membranei în special pentru Na^+ și în mai mică măsură pentru K^+. Influxul rapid al ionilor de Na^+ neutralizează o parte din sarcinile negative ale potențialului de repaus. În fig. 20 B, potențialul de repaus a crescut de la –65 mV la –45 mV. Această creștere a voltajului ce depășește valoarea potențialului de repaus se numește **potențial postsinaptic excitator** (PPSE), căci, atingînd pragul de excitare, el va excita neuronul. În exemplul dat, PPSE este egal cu +20 mV și persistă circa 15–20 ms.

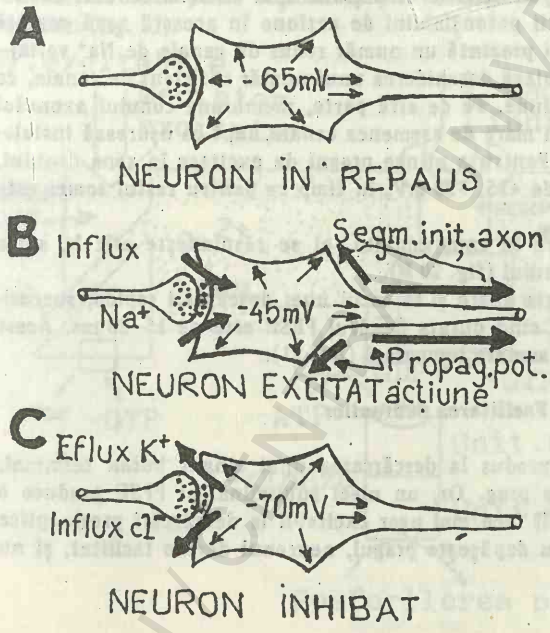


Fig. 20. Neuronul în 3 stări diferite: A – neuron în repaus; B – excitat din cauza influxului de sodiu; C – inhibat din cauza efluxului K^+ și a influxului de ioni de Cl^-

Sumarea PPSE

Creșterea potențialului de repaus cu +20 mV nu se obține în urma descărcării unice a unui buton terminal, ci necesită descărcarea simultană sau rapid repetată a circa 70 butoni.

Excitarea simultană a unui număr tot mai mare de butoni terminali determină o creștere treptată a valorii PPSE și poartă denumirea de fenomenul de **sumare**

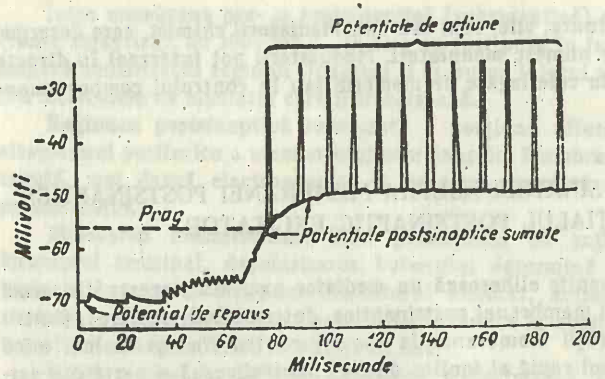


Fig. 21. Sumarea temporară a PPSE. Potențialele care apar la intervale mari de timp, nu se sumează. Cele care apar la intervale scurte, se sumează

spațială. Sumarea are loc nu numai în imediata vecinătate a butonului terminal, ci se desfășoară la nivelul întregii membrane a pericarionului și a segmentului inițial al axonului, numit **conul axonului** (fig. 20 B, 21).

Înregistrările efectuate pe neuroni giganți au arătat că, indiferent de unde vin impulsurile presinaptice, potențialele de acțiune apar în zona conului axonului. Cauza principală a originii potențialului de acțiune în această zonă rezultă din faptul că soma neuronului prezintă un număr redus de canale de Na^+ voltaj–dependente, moment ce îngreuiază deschiderea unui număr suficient de canale, ce să genereze potențiale de acțiune. Pe de altă parte, membrana conului axonului conține un număr de 7 ori mai mare de asemenea canale, fapt ce ușurează instalarea potențialului de acțiune. Pentru a atinge pragul de excitare în zona conului, PPSE trebuie să aibă valoare de +15, +20 mV, în timp ce pentru restul somei este necesar un PPSE de +30 mV.

După ce potențialul apare în zona conului, el se răspîndește atît în soma neuronală, cît și în restul axonului (fig. 20 B).

Fenomenul de sumare poate apare și în cazul unei descărcări rapide, succesive a aceluiași buton terminal, cînd durata fiecărui PPSE este de 15–20 ms. Acest fenomen poartă denumirea de **sumare temporară** (fig. 21).

Facilitarea neuronilor

Potențialul postsinaptic, produs la descărcarea unui singur buton terminal, este totdeauna sub nivelul de prag. Or, un nivel subliminal al PPSE produce o facilitare a neuronului, adică îl face mai ușor excitabil la descărcări presinaptice ulterioare. Deci, dacă PPSE nu depășește pragul, neuronul devine facilitat, și nu excitat.

RECEPTORI METABOTROPI

Acești receptori au de asemenea localizare membranară, dar, spre deosebire de receptorii „ionotropi", care în urma unei activizări deschideau anumite canale ionice, la receptorii „metabotropi", în rezultatul interacțiunii mediatorului cu receptorul, trebuie să apară un mesager intracelular (cel de al doilea mesager), ce realizea-

ză la nivel intracelular acțiunea semnalului chimic extracelular (primul mesager). Rolul celui de al doilea mesager s-a atribuit unor nucleotide ciclice (3′5′–AMP_c și 3′–5′–GMP_c), ionilor de Ca^{2+} și calmodulinei (ca receptor intracelular al calciului), unor produși de degradare a fosfatidil-inozitolului (diacilglice rolul și inozitoltrifosfatul) și prostaglandinelor.

Acțiunea acestor mesageri s-ar realiza, de fapt, prin activarea **proteinkinazelor** intracelulare specifice, ce, la rîndul lor, ar intensifica fosforilările proteice, ce induc răspunsul celular. După cum vom vedea, uneori, în cadrul unui anume sistem, acționează mai mulți mesageri secundari.

Nucleotidele ciclice ca mesageri secundari

Adenozin 3′– 5′ – monofosfat ciclic (AMP_c) și guanozin 3′–5′ – monofosfat ciclic (GMP_c), sînt sintetizate prin intervenția ciclazelor proprii (adenilatciclaza și, respectiv, guanilatciclaza), dar sînt distruse printr-o fosfodiesterază comună. Enzimele, necesare formării lor, sînt localizate în membrana celulară, iar nucleotidul ciclic activ va fi produs în membrană sau aproape de membrana internă a celulei, de unde poate acționa asupra compușilor membranari sau a celor intracelulari (fig. 22).

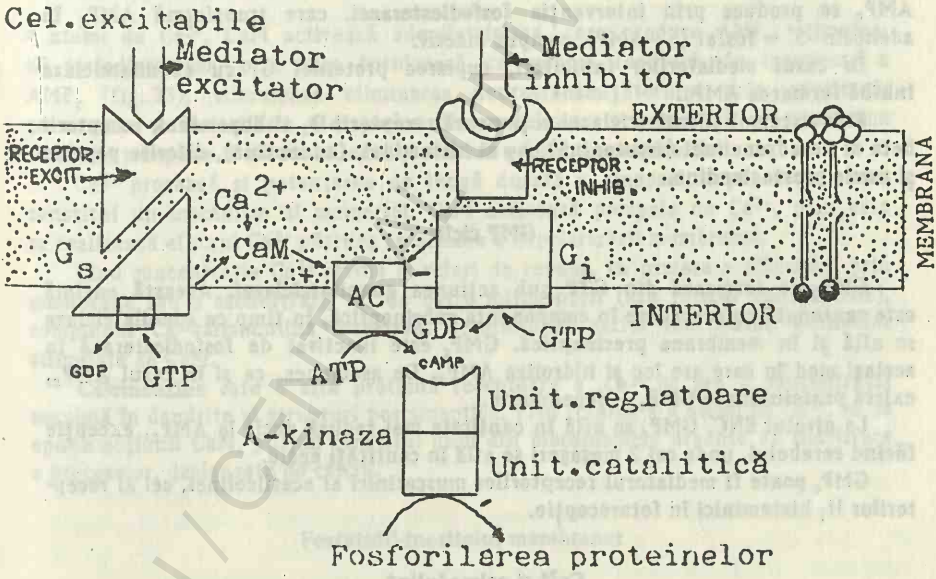


Fig. 22. Mecanismul de acțiune a AMP_c. Mediatorul excitator sau inhibitor interacționează cu receptorul său propriu, după care se cuplează cu proteina stimulatorie (s) sau inhibitorie (i). Ca urmare, are loc înlocuirea moleculei inactive de GDP cu molecula activă de GTP. În cazul proteinei G_s, are loc activitatea complexului Ca – calmodulina, care activează adenilatciclaza (AC) în vederea formării din ATP a AMP_c. AMP_c înlătură unitatea reglatoare, eliberînd unitatea catalitică care va cataliza fosforilarea proteinelor. Activarea proteinei G_1 de către GTP inhibă AC (Eccles)

Cel mai bine este studiată adenilatciclaza legată de receptorii postsinaptici. Declanşarea formării AMP_c ar fi rezultatul activării unui complex membranar format din 3 subunităţi: **receptorul** propriu-zis, un element **traductor** (proteină de cuplare) şi o **subunitate catalitică** (adenilatciclaza). Receptorii membranari şi adenilatciclaza sînt proteine diferite, care „plutesc" în stratul fosfolipidelor membranare. Cuplarea lor se realizează prin elementul traductor format din proteina G_s (G de la GTP dependentă, iar s – de la stimulator) sau G_i (i de la inhibitoare), ce se găsesc în sinapse stimulatoare sau, respectiv, inhibitoare.

Odată format, complexul hormon-receptor interacţionează cu proteina G_s sau G_i. În consecinţă, are loc o înlocuire a unei molecule inactive de guanozindifosfat (GDP) cu o moleculă activă de guanozintrifosfat (GTP) din citosol. În cazul proteinei G_s are loc activarea complexului Ca^{2+} – calmodulina (CaM), care activează adenilatciclaza (AC). AC catalizează formarea AMP_c din ATP. AMP_c se fixează pe unitatea reglatoare a proteinkinazei, eliberînd unitatea catalitică, ce devine activă. Prin fosforilarea proteinelor membranare de către unitatea catalitică activă se produc modificări de scurtă durată ale permeabilităţii membranei pentru ioni, fapt ce cauzează excitarea neuronului postsinaptic. Prin fosforilarea anumitor proteine pot apare şi modificări de lungă durată, ca în cazul memoriei.

Acţiunea proteinei G este oprită prin hidroliza GTP în GDP, iar inactivarea AMP_c se produce prin intervenţia **fosfodiesterazei**, care transformă AMP_c în adenozin–5′ – fosfat (5′–AMP), compus inactiv.

În cazul mediatorilor inhibitori, cuplarea proteinei G_i cu adenilatciclaza inhibă formarea AMP_c.

Prin sistemul adenilatciclazei acţionează receptorii D_1 ai dopaminei, receptorii beta ai noradrenalinei (serotonină), h_2 ai histaminei, (adenozina), diferite peptide şi unele prostaglandine.

GMP ciclic

GMP_c se formează din GTP sub acţiunea **guanilatciclazei.** Această enzimă este cantonată cu precădere în componenta subsinaptică, în timp ce adenilatciclaza se află şi în membrana presinaptică. GMP_c este inactivat de fosfodiesterază în acelaşi mod în care are loc şi hidroliza AMP_c. De asemenea, ca şi în cazul AMP_c, există proteinkinaze GMP_c – dependente.

La nivelul SNC, GMP_c se află în cantitate mai redusă decît la AMP_c, excepţie făcînd cerebelul, unde cei 2 mesageri se află în cantităţi egale.

GMP_c poate fi mediatorul receptorilor muscarinici ai acetilcolinei, cel al receptorilor H_1 histaminici în fotorecepţie.

Ca^{2+} şi calmodulina

Calmodulina (CaM) este o proteină formată din 148 aminoacizi şi reprezintă receptorul de bază al Ca^{2+} intracelular. Este prezentă în toate celulele. Prezentă în membrană şi citosol, ea poate servi drept mesager intracelular, similar nucleotidelor ciclice. Activarea CaM se produce în urma combinării ei cu

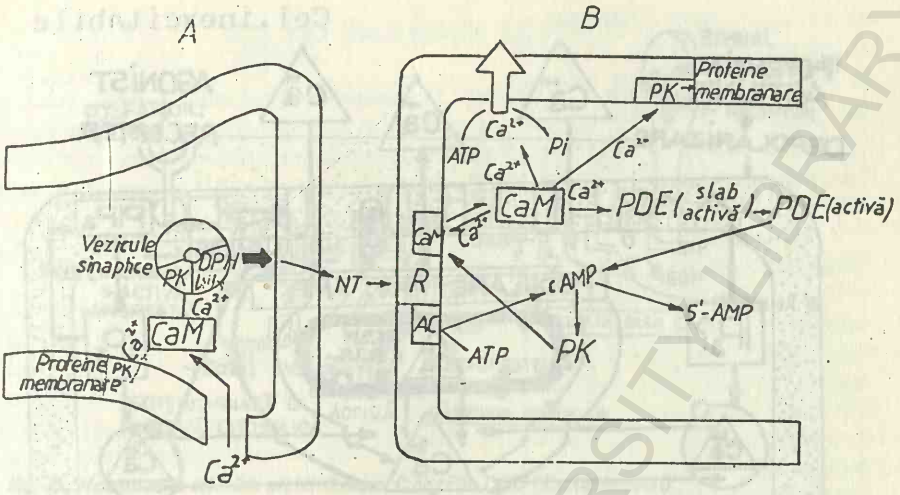


Fig. 23. Rolul calmodulinei în evenimentele pre- şi postsinaptice: A – presinaptic; B – postsinaptic. CaM – calmodulina. AC – adenilatkinaza; R – receptor; NT – neurotransmiţător; PDE – fosfodiesteraza; PK – proteinkinaza; DPH L şi M – proteine L şi M sensibile la acţiunea PK (Roufogalis)

4 atomi de Ca^{2+}. CaM activează adenilatciclaza, care produce AMP_c; stimulează fosfodiesteraza, prin care furnizează un semnal feedback de inactivare a AMP_c (fig. 23); stimulează eliminarea neurotransmiţătorului prin exocitoză, ca urmare a fosforilării proteinelor din membrana presinaptică şi membrana veziculei sinaptice. CaM stimulează şi sinteza neurotransmiţătorilor.

Ca^{2+} provoacă şi potenţarea de lungă durată a sinapsei, fapt ce ar putea constitui un mecanism al memoriei. CaM activează pompele de Ca^{2+}, prin care se realizează efluxul Ca^{2+} pătruns ca urmare a depolarizării membranei.

Cînd concentraţia Ca^{2+} revine la valori de repaus, ca urmare a efluxului prin membrane sau a sechestrării lui de către mitocondrii (sau reticul endoplasmic), complexul Ca–calmodulina disociază, determinînd astfel inactivarea enzimelor stimulate de CaM.

Calcineurina este o altă proteină receptoare a Ca^{2+}, ce are o concentraţie maximă în dendrite şi structuri postsinaptice. Prin fixarea a 4 atomi de Ca^{2+}, ea se opune acţiunii CaM, putînd constitui unul din mecanismele urgente de inactivare a proceselor, declanşate de calciu.

Fosfatidil-inozitolul membranar

Un alt sistem de transducţie intracelulară a semnalelor din mediu, este cel care utilizează fosfatidil-inozitolul, ca precursor pentru a genera cel puţin 2 mesageri secunzi (diacilglicerolul şi inozitol-trifosfatul).

Cînd neurotransmiţătorul sau hormonul interacţionează cu receptorul membranar, se activează fosfolipaza C (PLC) din membrană, capabilă

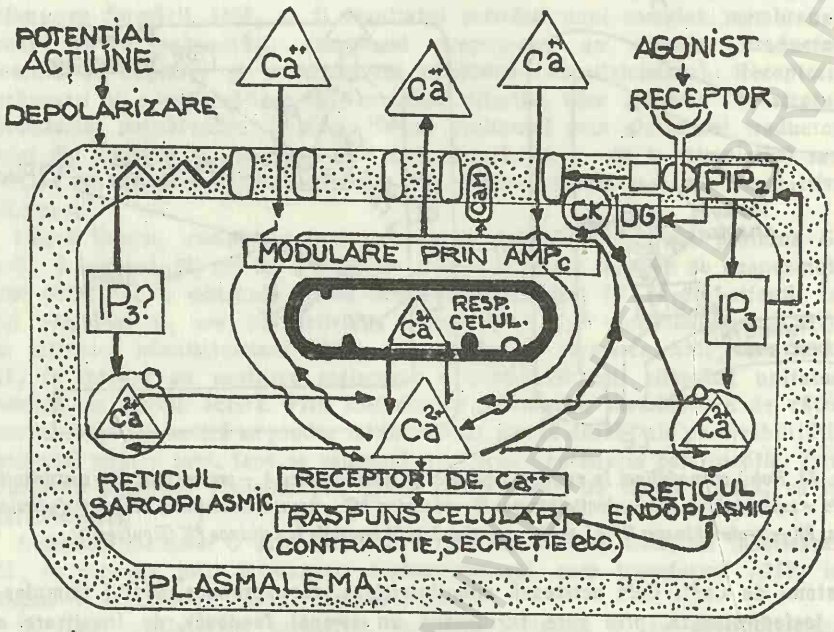


Fig. 24. Formarea inozitol–trifosfatului (IP_3) şi a diacilglicerolului (DG) din fosfatidil-inozitol–bifosfat (PIP2). CK – proteinkinaza C. CaM – calmodulina

să acţioneze asupra fosfoinozitolului bifosfat (PIP_2), o moleculă lipidică din membrana celulară. Activarea PLC se realizează ca şi în cazul adenilatciclazei prin intermediul unei proteine G (GTP – dependente). Sub acţiunea PLC activate, se formează din PIP_2 diacilglicerolul (DAG) şi inozitol-trifosfatul (IP_3). DAG poate fi fosforilat, generînd acidul fosfatidic, care acţionează ca un ionofor de Ca^{2+}, mărind permeabilitatea membranei pentru acest ion.

IP_3, fiind un mesager hidrosolubil, declanşează eliberarea Ca^{2+} din reticulul endoplasmic, fapt ce determină o creştere suplimentară a Ca^{2+} într-un interval de 1–2 minute. O parte din Ca^{2+} activează proteinkinazele calmodulin–dependente, care la rîndul lor pot fosforila un număr de proteine, prin care controlează diferite funcţii. IP_3 este regenerat în PIP_2 printr-un proces de reciclare (fig. 24).

Spre deosebire de IP_3, diacilglicerolul (DG) rămîne fixat pe membrana celulei, unde activează proteinkinaza C (CK) (fig. 25), transformînd-o din forma insensibilă la Ca^{2+}, în forma sensibilă la Ca^{2+}. Creşterea concentraţiei Ca^{2+} din citosol măreşte concentraţia lui la nivelul membranei, care activează CK. CK activată menţine răspunsul celular prin activarea proteinelor (contracţie, secreţie etc.) (fig. 24, 25).

Ca^{2+} activează şi calmodulina membranară, ce stimulează pompa de Ca^{2+}, prin care ionii de calciu vor fi expulzaţi în spaţiul extracelular sau

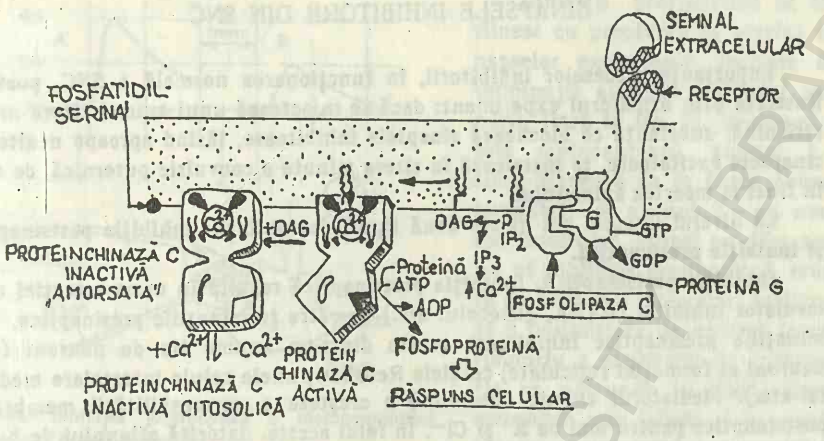


Fig. 25. Mecanismele activării proteinkinazei C de către DAG (diacilglicerolul)

sechestraţi în mitocondrii şi reticulul endoplasmic. În acest mod se neutralizează factorul ce menţine răspunsurile celulare.

Neuromediatorii ce funcţionează în acest sistem, folosind unele tipuri de receptori, sînt glutamatul/aspartatul, acetilcolina, alfa-noradrenalina, serotonina, histamina şi diferite peptide.

Prostaglandinele

Un mare număr de stimuli fiziologici şi patologici pot intensifica sinteza unui grup de mesageri cunoscuţi sub numele de prostaglandine. Prostaglandinele, în calitate de hormoni tisulari, vor fi trataţi în sistemul endocrin. Aici vom determina rolul prostaglandinelor în activitatea sinaptică. La nivelul creierului, s-a constatat că unii neurotransmiţători clasici, ca şi neuropeptidele, intensifică formarea prostaglandinelor, ce contribuie la cuplarea stimulului cu eliberarea mediatorului şi reglarea activităţii sinaptice. Formarea intracelulară a prostaglandinelor poate fi stimulată de complexul Ca–calmodulina.

S-a constatat că, în timpul transmiterii sinaptice, prostaglandinele, eliberate în spaţiul sinaptic, ar putea acţiona asupra receptorilor presinaptici, ce blochează eliberarea ulterioară a mediatorului. În felul acesta, prostaglandinele ar putea furniza un semnal feedback în vederea autoreglării secreţiei neuromediatorului.

De asemenea, s-a constatat că prostaglandinele seriei E stimulează adenilatciclaza din zonele cerebrale şi poate acţiona sinergic cu alţi mediatori chimici. Prostaglandinele seriei F stimulează guanilatciclaza.

Prin stimularea formării AMP_c, prin intensificarea sintezei liberinelor (neurosecreţiilor) hipotalamice corespunzătoare, prostaglandinele intensifică secreţia unor hormoni hipofizari (FSH, LH, ACTH). Prostaglandinele seriei E, intervenind asupra mecanismelor termoreglatoare hipotalamice, măresc temperatura corpului.

SINAPSELE INHIBITORII DIN SNC

Importanţa proceselor inhibitorii, în funcţionarea normală a SNC, poate fi ilustrată prin următorul experiment: dacă se injectează unui animal cîteva mg de stricnină, substanţă ce blochează sinapsele inhibitoare, lăsînd aproape nealterate sinapsele excitatoare, se instalează în cîteva minute o convulsie puternică, ce duce în final la moartea animalului.

La nivelul sinapsei pot exista două tipuri de inhibiţii: **inhibiţie postsinaptică şi inhibiţie presinaptică.**

Inhibiţie postsinaptică. Inhibiţia postsinaptică rezultă în urma secreţiei unui mediator inhibitor (GABA, glicocolul etc.) de către terminaţiile presinaptice. Terminaţiile presinaptice inhibitoare provin dintr-un anume tip de neuroni (unii neuroni ai formaţiei reticulate; celulele Renshaw; unele celule intercalare medulare etc.). Mediatorul chimic determină o creştere a permeabilităţii membranei postsinaptice pentru ioni de K^+ şi Cl^-. În felul acesta, datorită efluxului de K^+ şi, în special, a influxului de Cl^-, are loc o hiperpolarizare a membranei (fig. 20 C), fapt ce face ca potenţialul de repaus să scadă de la −65 mV la −70 mV, devenind deci cu 5 mV mai negativ decît situaţia de repaus. Acest potenţial de −5 mV se numeşte **potenţial postsinaptic inhibitor** (PPSI). El persistă ca şi PPSE timp de 15–20 ms.

Inhibiţia presinaptică. La acest tip de inhibiţie nu apar modificări ale permeabilităţii membranei postsinaptice. Ea apare în rezultatul diminuării secreţiei de mediator de către terminaţia presinaptică a sinapsei excitatorii. Inhibiţia presinaptică apare în urma activării sinapselor axoaxonice.

În fig. 26 se observă cum axonul 1 formează o sinapsă axosomatică cu neuronul 3, iar axonul 2 formează o sinapsă axoaxonică cu axonul 1. După modul aranjării veziculelor sinaptice şi a grosimii membranei subsinaptice, axonul 1 poate fi considerat ca presinaptic pentru neuronul 3, iar axonul 2 – presinaptic axonului 1. Excitarea terminaţiei sinaptice 1 (indicată prin săgeată în fig. 26 A) declanşează în neuronul 3 un PPSE de circa 10 mV. Deci, sinapsa axosomatică este o sinapsă excitatorie. Dacă înainte de a excita axonul 1, se excită axonul 2 (săgeata în fig. 26 B), amplitudinea PPSE este de numai 5 mV, deci nu apare un PPSI, ci un excitator subliminal. Această formă de inhibiţie se numeşte **presinaptică.** Comparativ cu inhibiţia postsinaptică, cea presinaptică se instalează mai greu şi durează un timp exprimat în minute sau ore.

A fost stabilit că activarea sinapsei axoaxonice diminuează cantitatea de neuromediator eliberată de sinapsa axosomatică.

Se pare că activarea sinapsei inhibitorii determină o depolarizare parţială a axonului 1, ce va reduce amplitudinea potenţialului de acţiune, ajuns la nivelul butonului terminal al axonului 1. Aceasta va determina pătrunderea unei cantităţi insuficiente de ioni de Ca^{2+}, fapt ce va induce eliberarea unei cantităţi mai reduse de mediator excitator şi de aici un PPSE subliminal. În cazuri extreme (de exemplu, după excitări repetate), terminaţia 1 poate deveni atît de depolarizată în urma excitării axoaxonice, încît să blocheze complet propagarea potenţialului de acţiune.

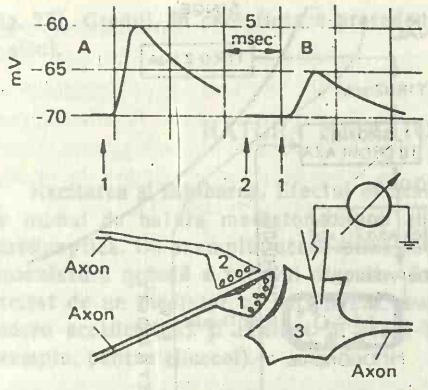


Fig. 26. Inhibiția presinaptică a motoneuronului. Explicația în text (Schmidt)

Inhibiții presinaptice se întîlnesc cu precădere la nivelul sinapselor excitatoare, formate de terminații aferente măduvei spinării. Dacă în fig. 26 neuronul 3 este motoneuronul, axonul 1 – fibra aferentă de la fusul neuromuscular, iar axonul 2 – un neuron intercalar, atunci ne dăm seama că inhibiția presinaptică, creată de neuronul intercalar, realizează o posibilitate de control foarte timpuriu a cantității de informație ce pătrunde în SNC. Acest mecanism este folosit și în accentuarea contrastului informațiilor, ce se transmit de la receptori.

Fenomenul de inhibiție prezintă o importanță deosebită pentru funcționarea normală a SNC. După cum este cunoscut, SNC este bombardat continuu de un mare număr de impulsuri, sosite prin filetele senzitive ale nervilor. Dacă n-ar exista o posibilitate de inhibare a unora din aceste impulsuri, creierul s-ar afla într-o stare de excitație continuă, încît ar deveni complet inutil. Prin intervenția inhibiției, sînt blocate semnalele, care nu prezintă importanță la momentul respectiv.

Inactivarea mediatorului chimic

Inactivarea mediatorului este procesul prin care se realizează scoaterea din circulație a mediatorului eliberat, spre a relua ciclul la stimulul următor. Viteza deosebit de mare a acestui proces presupune existența unor asemenea mecanisme multiple:

1 – **Inactivarea postsinaptică:** realizată cu ajutorul enzimelor hidrolizante din membrana postsinaptică. Aceste enzime plasate, de regulă, în imediata apropiere a receptorilor, desfac complexul mediator-receptor pe măsură ce acesta se formează (fig. 19);

2 – **Captarea postsinaptică:** o parte din mediatorul ce nu a fost fixat pe receptori este captat de structura postsinaptică și trecut în citoplasma acesteia, unde este inactivat;

3 – **Difuzia extrasinaptică:** o parte din mediatorul eliberat difuzează în mediul extracelular, unde este inactivat de enzimele hidrolizante cu sediu extracelular sau captat de celulele extrasinaptice (nevroglii, celule musculare etc.);

4 – **Recaptare:** elementul nervos presinaptic captează o parte din mediatorul eliberat în vederea reutilizării sale sau inactivării. Recaptarea se observă bine în cazul sistemului nervos simpatic, pentru recaptarea noradrenalinei

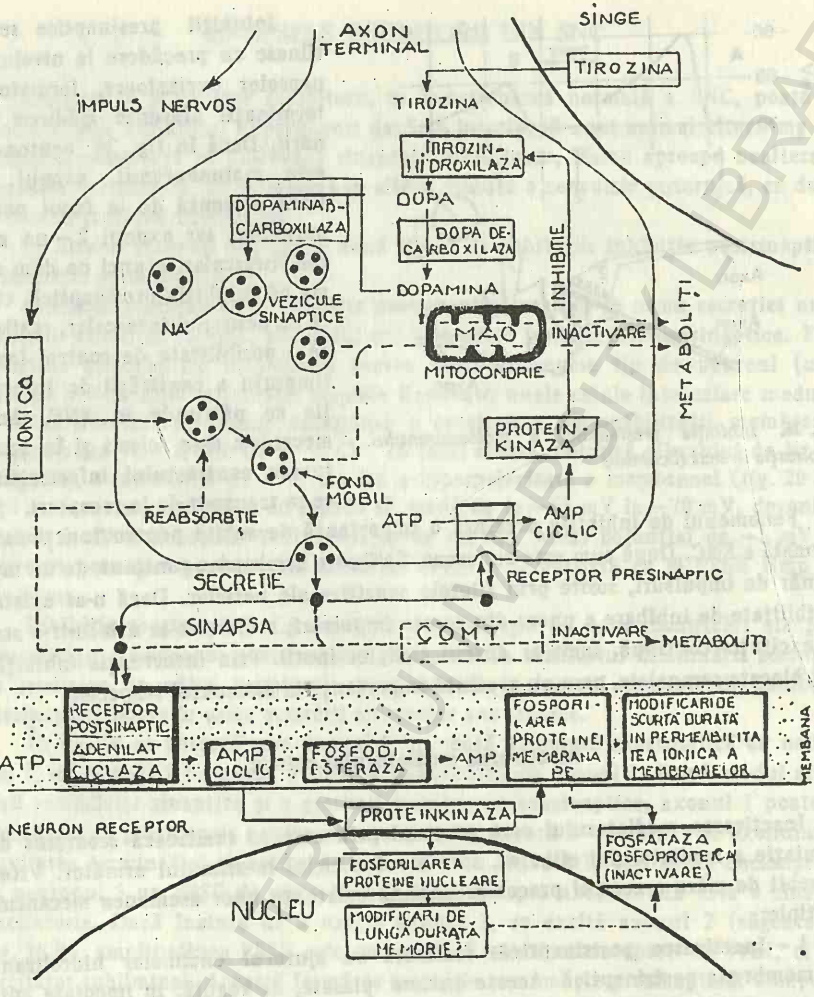


Fig. 27. Metabolismul noradrenalinei la nivelul unei sinapse adrenergice. NA produsă din tirozină prin 3 reacții succesive, e depozitată în vezicule sinaptice. Impulsul nervos declanșează pătrunderea Ca^{++} ce determină eliberarea NA în spațiul sinaptic. În urma reacției cu un receptor specific din membrana postsinaptică, apare adenilatciclaza activată, ce catalizează apariția AMP_c, fixată pe subunitatea reglatoare a proteinkinazelor celulare, disociind subunitatea catalitică, prin care devine activă. Prin fosforilarea proteinelor membranare se produc modificări de scurtă durată ale permeabilității membranei pentru ioni, ceea ce induce excitarea neuronului postsinaptic. Inactivarea se face prin recaptare, urmată de dezaminare oxidativă prin monoaminooxidaza (MAO), sau prin metilare, produsă de catechol—O—metiltransferază (COMT). NA, ce acționează asupra receptorilor presinaptici, determină apariția proteinkinazei, ce va inhiba sinteza de novo a NA la nivelul butonului terminal (Iversen)

(fig. 27). Gradul, în care fiecare procedeu este utilizat, diferă de la un mediator la altul.

NATURA MEDIATORILOR CHIMICI

Excitarea şi inhibarea. Efectul excitator sau inhibitor al mediatorului depinde nu numai de natura mediatorului, ci şi de **tipul receptorilor** de pe membrana postsinaptică. De exemplu, acetilcolina inhibă activitatea miocardului şi contractă musculatura netedă a tubului digestiv. Pe de altă parte, acelaşi neuron poate fi excitat de un mediator ce acţionează asupra receptorilor excitatori (de exemplu, pentru acetilcolină) şi inhibat în cazul în care conţine receptori inhibitori (de exemplu, pentru glicocol).

Substanţe chimice neurotransmiţătoare

Circa 50 substanţe diferite au fost propuse ca avînd rol de mediator chimic. Ele pot fi incluse, în general, în 4 clase sau tipuri (tabelul 2).

Neuromediatorii **tipului 3** interacţionează cu **receptori ionotropi,** adică receptori care în urma combinării cu neurotransmiţătorul, deschid rapid porţile canalelor ionice din membrana postsinaptică.

Aminele (**tipul 2**) au ca principal mod de acţiune cel **metabotrop.** Ele interacţionează cu receptorii, prin care declanşează modificări chimice în membrana postsinaptică, care pot produce efecte de scurtă durată (modificări ale permeabilităţii membranei la ioni), sau modificări trofice şi plastice de lungă durată.

Peptidele manifestă o acţiune în special **metabotropă,** iar în unele cazuri, **modulează** efectele aminelor sau aminoacizilor.

Acetilcolina. Este secretată de neuroni din diverse zone ale sistemului nervos, în special, neuronii piramidali din neocortexul motor, mulţi neuroni din ganglionii bazali, de neuronii motori ce inervează fibrele musculare striate, de neuronii preganglionari de la ambele sisteme vegetative, de neuronii postganglionari parasimpatici etc. În majoritatea cazurilor, acetilcolina determină **efecte excitatorii,** dar la nivelul efectorilor periferici, poate avea şi efecte inhibitorii (miocard).

Acetilcolina poate acţiona două tipuri de receptori: 1 – **receptori nicotinici** (efectul poate fi imitat de concentraţiile scăzute de nicotină), care determină efecte rapide, cu depolarizări excitatorii, ca în cazul sinapselor neuromusculare sau a ganglionilor simpatici şi 2 – **receptori muscarinici** (efectul poate fi imitat de muscarină), care pot cauza efecte lente, excitatorii sau inhibitorii, ca în cazul inimii de vertebrate.

Catecolaminele (tipul 2 de mediatori) acţionează asupra receptorilor presinaptici, numiţi **autoreceptori presinaptici** şi asupra **receptorilor postsinaptici** tipici. Autoreceptorii sînt localizaţi la nivelul membranei presinaptice şi reacţionează tot la mediatorul eliberat în fanta sinaptică. Activarea acestui tip de receptori intervine în cazul autoreglării sintezei şi/sau secreţiei mediatorului, inhibînd, de regulă, eliberarea lui exagerată, după ce acesta a fost eliberat în fanta sinaptică (fig. 27).

Tabelul 2. Neurotransmiţători

Tipul 1.
- Acetilcolina

Tipul 2. Amine
- Noradrenalina
- Adrenalina
- Dopamina
- Serotonina

Tipul 3. Aminoacizi
- GABA
- Glicocol
- Glutamat
- Aspartat

Tipul 4. Peptide

A. Liberine hipotalamice:
- Tiroliberina
- Gonadoliberina
- Somatostatina

B. Peptide hipofizare:
- ACTH
- beta–endorfina
- alfa–melanotropina
- vasopresina
- ocitocina

C. Peptide care acţionează asupra intestinului şi creierului:
- Leucin–encefalina
- Metionin–encefalina
- Substanţa P
- Colecistochinina
- Polipeptid intestinal vasoactiv
- Neurotensina
- Insulina
- Glucagonul

D. Din alte ţesuturi:
- Angiotensina II
- Bradichinina
- Carnozina
- Bombezina

Noradrenalina (NA) este secretată de neuroni, avînd corpii celulari localizaţi în hipotalamus şi trunchiul cerebral. Neuronii adrenergici din nucleul pontin **locus coeruleus**, se profilează în diverse zone corticale şi au un rol determinant în controlul activităţii globale a scoarţei cerebrale şi în controlul afectivităţii. În majoritatea cazurilor aceştia determină excitarea în unele zone. NA este secretată şi de majoritatea fibrelor postganglionare simpatice, avînd efecte excitatorii sau inhibitorii. Receptorii NA sînt $\mathcal{L}$ şi β, fiecare tip de receptori fiind subdivizat în $\mathcal{L}_1$ $\mathcal{L}_2$ şi β_1 β_2. Receptorii alfa nu sînt cuplaţi cu adenilatciclaza, în timp ce receptorii beta sînt cuplaţi, determinînd efecte cu latenţă mai mare. În general, prin activarea receptorilor alfa se obţin efecte excitatorii, iar stimularea receptorilor beta determină efecte inhibitorii şi efecte metabolice (glicogenoliza etc.).

Dopamina (DA) este secretată de neuronii din substanţa neagră, care proiectează în ganglionii bazali. De regulă, neuronii dopaminergici au efecte inhibitorii. Există 2 tipuri de receptori postsinaptici: D–1 şi D–2. Receptorii D–1 sînt cuplaţi cu adenilatciclaza.

Serotonina (5–HT) este secretată de neuronii nucleului **rafeului median** din trunchiul cerebral, recepţionată în coarnele posterioare medulare, hipotalamus şi scoarţa cerebrală. Serotonina acţionează ca mediator inhibitor ce provoacă sensibilitatea dureroasă. Intervine, de asemenea, în determinarea stării de somn, a activităţii adenohipofizei, termoreglării, poftei de mîncare etc.

Autoreceptorii serotoninergici din butonii terminali diminuează frecvenţa descărcărilor spontane. Receptorii postsinaptici, de regulă, inhibă descărcarea neuronului, dar pot fi identificaţi la nivelul SNC şi unii receptori excitatori.

Acidul gamma aminobutiric (GABA) este secretat de unii neuroni din măduva spinării, ganglioni bazali şi multe zone corticale. Se pare că el acţionează numai ca **mediator inhibitor.**

Glicocolul este secretat cu precădere de unii neuroni medulari, determinînd efecte **inhibitorii.**

Glutamatul este secretat de terminaţiile presinaptice ale multor căi senzitive şi din zonele corticale. Este un **mediator excitator.**

Substanţa P. La nivelul măduvei spinării, este secretată de terminaţiile protoneuronilor sensibilităţii dureroase. Neuronii, ce secretă substanţa P, se găsesc şi în hipotalamus, ganglionii bazali, avînd totdeauna **efect excitator.**

Encefalinele sînt substanţe cu acţiune asemănătoare morfinei. Ele sînt secretate de terminaţiile nervoase ale unor neuroni din măduva spinării, din trunchiul cerebral, din talamus şi din hipotalamus. Acţionează ca **mediatori excitatori,** influenţînd sistemele ce inhibă transmiterea sensibilităţii dureroase.

Principiul Dale

Se consideră, cu unele excepţii, că fiecare neuron secretă în toate terminaţiile sale un singur neuromediator. Acesta este **principiul lui Dale** (Eccles '57), numit astfel în cinstea lui Sir Henry Dale, savantul care a introdus termenii de neuroni colinergici şi adrenergici. Totuşi, în ultimul timp, au fost constatate unele excepţii: acelaşi neuron putînd avea mai mulţi neuromediatori. Unii dintre aceştia pot acţiona ca mediatori excitatori, alţii ca mediatori inhibitori sau modulatori. De exemplu, secreţia glutamatului, care determină excitarea rapidă a neuronului postsinaptic, poate fi acompaniată şi de secreţia unui neuropeptid, care prin efectul modulator, poate determina creşterea în neuronul postsinaptic a numărului de receptori la glutamat. Aceasta va avea repercusiuni de lungă durată asupra secreţiilor ulterioare de glutamat. De exemplu, în celulele rafeului median, GABA coexistă cu serotonina; în medulosuprarenală, serotonina coexistă cu adrenalina.

SINAPSELE ELECTRICE

La acest tip de sinapse, membranele pre- şi postsinaptice nu sînt separate printr-o fantă sinaptică, ci sînt legate asemeni unor conductori electrici. În acest caz nu există **întîrziere sinaptică,** din care cauză sinapsele sînt adecvate sincronizării activităţii electrice a unui mare grup de celule nervoase sau efectoare ca, de exemplu, descărcarea simultană a miilor de plăci electrice din organele electrice ale unor peşti.

Ca şi sinapsele chimice, sinapsele electrice pot fi **excitatorii** (depolarizante) sau **inhibitorii** (hiperpolarizante).

Ele au fost observate la diferite grupe de nevertebrate şi vertebrate inferioare (peşti). Totodată la mamifere au fost sesizate conexiuni dintre neuroni la diverse nivele ale creierului, la nivelul musculaturii netede, la cel al miocardului şi a celulelor receptoare, care seamănă cu sinapsele electrice.

Unele caracteristici ale transmiterii sinaptice

1 – **Conducerea unidirecţională prin sinapse.** Din cele expuse anterior, rezultă că impulsurile sînt conduse prin sinapsele chimice, doar din terminaţia presinaptică spre neuronii succesivi şi nu invers.

2 – **Întîrzierea sinaptică.** În timpul transmiterii impulsului de la terminaţia presinaptică spre neuronul postsinaptic, se consumă un timp necesar descărcării neurotransmiţătorului, difuziei lui la membrana subsinaptică, acţiunii lui asupra membranei; pătrunderii Na^+, apariţiei PPSE şi apoi a potenţialului de acţiune. Timpul minim necesar pentru aceste fenomene se numeşte **întîrziere sinaptică** şi variază între 0,5–0,7 ms. Cunoscînd această valoare, putem constata numărul de neuroni dintr-un circuit nervos.

3 – **Oboseala sinaptică.** Atunci cînd sinapsele excitatorii sînt excitate repetat, cu o frecvenţă mare, numărul descărcărilor din neuronul postsinaptic este iniţial foarte mare, după care diminuează treptat. Aceasta se datorează oboselii sinaptice. Fenomenul reprezintă o caracteristică importantă a funcţiei sinapsei, deoarece atunci cînd o arie din SNC devine extrem de excitată, oboseala cauzează, după un anumit interval, pierderea acestui exces de excitabilitate. Prin oboseala sinaptică se poate explica durata scurtă a crizei epileptice. Deci, în acest caz, oboseala constituie un mecanism de protecţie.

Cauza principală a oboselii sinaptice constă în epuizarea rezervelor de mediatori din butonul terminal, deoarece o terminaţie presinaptică poate media cel mult 10.000 de transmiteri sinaptice, cantitatea de mediatori consumată în acest caz, putînd fi epuizată în cîteva s sau în cîteva minute. Oboseala ar putea fi cauzată şi de următorii doi factori: 1 – inactivarea treptată a unor receptori postsinaptici şi 2 – din cauza potenţialelor de acţiune prea dese, ionii de Ca^{2+} din celulă se fixează cu reţinere. Rămînînd în citosol, ionii de Ca^{2+} deschid aşa-numitele **canale de K^+ calciu – dependente,** care determină un efect inhibitor asupra neuronului postsinaptic.

4 – **Facilitarea posttetanică.** Dacă excităm de repetate ori şi pentru scurt timp o sinapsă excitatorie cu scopul de a evita instalarea oboselii, se constată că neuronul devine mai sensibil la impulsurile sosite ulterior. Fenomenul poartă denumirea de **facilitare (potenţare) posttetanică** şi se poate explica prin acumularea ionilor de Ca^{2+} în membrana presinaptică, care măreşte cantitatea de mediator, eliberat în spaţiul sinaptic.

Deoarece la unii neuroni acest fenomen poate dura de la cîteva fracţiuni de secundă pînă la cîteva minute, s-ar putea ca el să constituie unul din

mecanismele prin care neuronii stochează informaţia. Deci, facilitarea posttetanică ar putea constitui un mecanism al memoriei de scurtă durată.

5 – **Efectul acidozei şi alcalozei asupra transmiterii sinaptice.** Neuronii sînt foarte sensibili la modificările pH-ului. Alcaloza intensifică excitabilitatea neuronilor. Creşterea pH-ului de la 7,4 la 7,8 produce adesea convulsii cerebrale, cauzate de hiperexcitabilitatea neuronilor. Efectul alcalozei poate fi uşor demonstrat prin hiperventilare pulmonară, la persoane care au predispoziţie pentru epilepsie. Eliminarea excesivă de CO_2 (acid) poate provoca un acces de epilepsie.

Acidoza diminuează mult activitatea neuronilor. O scădere a pH-ului de la 7,4 la 7,0 determină, de regulă, instalarea comei. În cazuri de diabet sever, apare totdeauna coma.

6 – **Efectul hipoxiei asupra transmiterii sinaptice.** Excitabilitatea neuronilor este dependentă de acţiunea corespunzătoare a O_2. Lipsa acestuia timp de cîteva secunde provoacă o inexcitabilitate completă a neuronului. Dacă circulaţia cerebrală este întreruptă temporar (3–5 s), subiectul devine inconştient.

SINAPSA NEUROMUSCULARĂ

La muşchii striaţi, transmiterea informaţiei de la SNC se face prin intermediul unor formaţiuni, numite **plăci motoare,** care reprezintă sinapse neuromusculare. Axonul celulei nervoase pierde teaca de mielină, se ramifică la capătul terminal formînd placa motorie, care se invaginează în fibra musculară, dar rămîne în afara sarcolemei (fig. 28).

Întreaga formaţiune este acoperită cu una sau mai multe celule Schwann, care izolează placa motorie de mediul înconjurător.

Urmărind la microscopul electronic structura unei invaginaţii sinaptice, a unei ramificaţii axonice, se constată prezenţa unui **spaţiu sinaptic** de 20–30 nm între nerv şi sarcolemă. Acest spaţiu este ocupat de lama bazală, ce reprezintă un strat subţire de ţesut spongios reticulat, prin care difuzează lichidul extracelular. Membrana muşchiului (sarcolema) formează un mare număr de cute, ce măresc suprafaţa de contact între muşchi şi mediatorul sinaptic. La nivelul terminaţiei nervoase există un mare număr de mitocondrii, ce au acelaşi rol ca la sinapsele neuro-neuronale. Mediatorul chimic, depozitat în vezicule sinaptice, este **acetilcolina.**

În mare dependenţă de lama bazală este **colinesteraza,** enzimă ce hidrolizează acetilcolina.

Secreţia şi acţiunea acetilcolinei

Cînd un impuls nervos atinge joncţiunea neuromusculară, are loc activarea canalelor de Ca^{2+} voltaj–dependente, care permit influxul ionilor de Ca^{2+}. Ca şi în cazul sinapselor neuro–neuronale, ionii de calciu determină atracţia veziculelor sinaptice din apropierea membranei presinaptice, fuziunea membranelor veziculelor

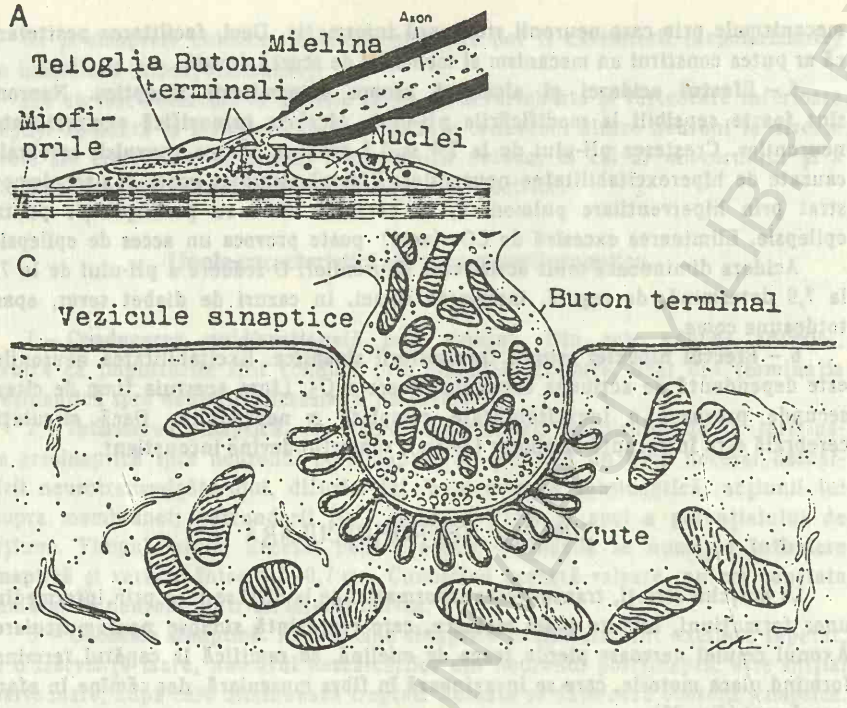


Fig. 28. Placa motorie

cu membrana presinaptică, urmată de exocitoză şi evacuarea acetilcolinei în spaţiul sinaptic. La fiecare impuls nervos se eliberează acetilcolină din circa 300 vezicule sinaptice. După exocitoză, membrana veziculelor sinaptice va fi înglobată în butonul terminal, prin endocitoză, în vederea reîncărcării sale cu noi molecule de acetilcolină. Acetilcolina din spaţiul sinaptic, în timp de circa 1 ms, excită sarcolema, după care are loc inactivarea ei prin difuzie în spaţiul extrasinaptic şi prin colinesterază, evitîndu-se în felul acesta reexcitarea fibrei musculare după trecerea potenţialului de acţiune.

Potenţialul de placă terminală

În intervalul de 1 ms, aflat la dispoziţia acetilcolinei, ea difuzează prin spaţiul sinaptic şi se combină cu **receptorii acetilcolinei**, protéine enclavate în membrana postsinaptică. Receptorul reprezintă în acelaşi timp şi un **canal proteic cu poartă chimică** (canal de acetilcolină). Deschiderea canalului ionic se produce în urma combinării fiecărui receptor cu 2 molecule de acetilcolină. Ca urmare, se declanşează în special un influx puternic de Na^+, care determină creşterea potenţialului cu cîţiva mV, creînd un potenţial local, denumit **potenţial de placă**

terminală. El este analog cu PPSE şi persistă circa 5 ms. Cînd atinge valoarea de prag, în muşchi apare potenţialul de acţiune (fig. 29).

În mod obişnuit fiecare impuls ce ajunge la nivelul plăcii motorii, creează un potenţial de placă de 3–4 ori mai mare decît cel necesar apariţiei potenţialului de acţiune.

Excitarea nervului timp de cîteva minute, cu o frecvenţă mai mare de 100 Hz, diminuează rezervele de acetilcolină, încît la un moment dat impulsul s-ar putea să nu genereze în muşchi potenţiale de acţiune. Apare oboseală la nivelul sinapsei. În condiţii obişnuite de activitate o asemenea oboseală nu apare niciodată.

Unele substanţe ca, de exemplu, curara, inhibă trecerea impulsului de la nivelul plăcii motorii în muşchi. Acţiunea ei se face evidentă la nivelul receptorilor: curara se combină cu receptorii acetilcolinei, iar aceasta acţionînd asupra restului de receptori rămaşi liberi, nu va mări în măsură suficientă permeabilitatea canalelor de acetilcolină, ce să poată iniţia o undă de depolarizare.

EXCITAREA FIBRELOR MUSCULARE NETEDE

De regulă, la musculatura netedă nu se găsesc joncţiuni neuromusculare de tipul plăcilor motorii de la musculatura striată. În general, la muşchii netezi, fibra nervoasă se ramifică difuz pe grupuri de fibre musculare. În majoritatea cazurilor fibrele nervoase nu fac contact direct cu fibra musculară, ci formează aşa-numitele **joncţiuni difuze**, care secretă substanţa mediatoare în spaţiul interstiţial, care se află la distanţă de cîţiva mm de fibra musculară. De asemenea, cînd o structură este formată din mai multe straturi musculare netede, fibrele nervoase inervează, de regulă, stratul superficial, straturile profunde urmînd a fi excitate prin conducerea potenţialelor de acţiune sau prin difuzia ulterioară a mediatorului în aceste straturi. Foarte rar ramificaţiile terminale ale axonului pătrund în masa musculară (fig. 30).

Axonii care inervează muşchii netezi, nu se termină cu butoni terminali, ca la muşchii striaţi. Din contra, majoritatea terminaţiilor axonice prezintă multe varicozităţi dispuse de-a lungul axei lor. La aceste nivele, celulele Schwann sînt întrerupte, încît mediatorul poate fi secretat prin pereţii denudaţi ai varicozităţilor. La nivelul varicozităţilor există vezicule similare celor găsite în placa motorie, care conţin mediatorul chimic.

În unele cazuri, în special la muşchiul neted multiunitar, varicozităţile sînt aşezate direct pe membrana fibrei musculare, închizînd sub ele un spaţiu de 20 nm, egal cu spaţiul sinaptic de la plăcile motorii. Aceste **joncţiuni de contact** funcţionează asemeni plăcilor motorii de la musculatura striată. În acest ultim caz, perioada latentă a contracţiilor musculare este mai scurtă decît cea a fibrelor stimulate prin joncţiuni difuze.

Mediatorii de la nivelul joncţiunii neuromusculare netede. Se cunosc 2 substanţe eliberate la nivelul terminaţiilor nervoase vegetative: **acetilcolina** şi **noradrenalina** (NA). Acetilcolina este o substanţă excitatoare la nivelul unor fibre

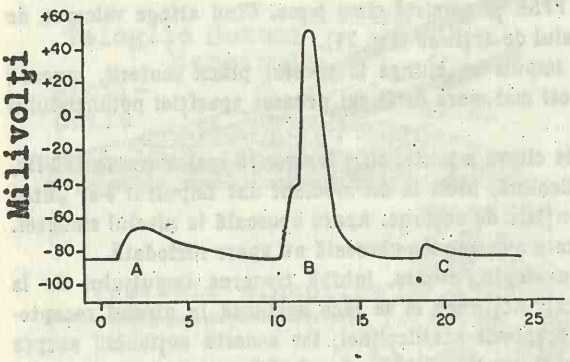


Fig. 29. Potențiale de placă motorie: A — potențial de placă înregistrat pe un mușchi curarizat, care nu generează potențial de acțiune ca în B; C — potențial de placă subliminal

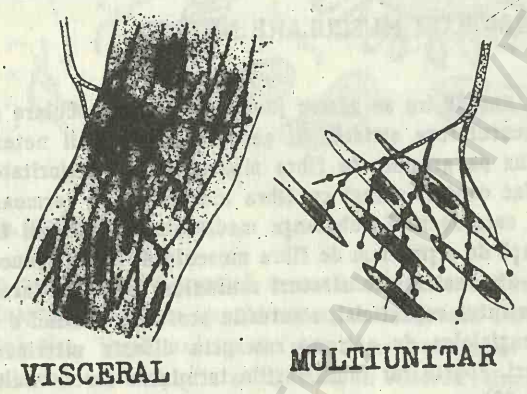


Fig. 30. Inervarea mușchilor netezi

musculare și inhibitoare în cazul altora. NA are o acțiune inversă acetilcolinei. Efectul exercitat de aceeași substanță la nivelul efectorului depinde de natura substanței receptoare din fibra musculară.

Potențialul de joncțiune. Transmiterea potențialului de acțiune fibrei musculare netede este similară cu joncțiunile neuromusculare din fibra striată, cu deosebirea că viteza reacțiilor este mai lentă. Astfel, cînd un potențial de acțiune atinge fibra netedă, se creează o perioadă de latență de circa 50 ms, care anticipează modificările în mușchi. După aceasta, potențialul în mușchi crește treptat, atingînd nivelul maxim în circa 100 ms. Dacă nu se înregistrează un potențial de acțiune, el poate dispare treptat, avînd o perioadă de înjumătățire la fiecare 200–500 ms. Această secvență de modificări a potențialului este denumită **potențial de joncțiune.** Potențialul de joncțiune este analog cu potențialul postsinaptic excitator sau cu potențialul de placă terminală, cu excepția unei durate de 20–100 ori mai mare.

Fenomenul de **inhibiție** se instalează, în conformitate cu o **hiperpolarizare** a membranei musculaturii netede.

BCU IASI

Capitolul III

Principii generale de autoreglare

Prin termenul de autoreglare se înţelege reglarea prin mecanisme proprii (intrinseci) sistemului dat. De exemplu, o celulă îşi autoreglează metabolismul atîta timp, cît mediul intern al organismului nu se depărtează prea mult de parametrii normali. Dacă caracteristicile mediului se modifică mult sau dacă organismul are nevoie de o funcţionare deosebită a unei celule respective este necesară intervenţia reglării metabolismului „din afară", adică de către mecanismele umorale sau nervoase ale organismului. Dacă luăm în considerare organismul ca sistem, atunci această reglare a metabolismului celulelor, ţesuturilor sau organelor este de fapt o autoreglare.

Elementul esenţiai al oricărui sistem de autoreglare este transportul de informaţie de la ieşirea din sistem (deci, de la obiectul controlat) spre dispozitivul de control. Acest transport recurent de informaţie, numit **feedback, retroacţiune, aferentaţie inversă** sau **conexiune inversă**, asigură o ajustare continuă a sistemului de control în conformitate cu condiţiile modificate ale sarcinii de control.

Cea mai simplă schemă de circuit cu feedback negativ este redată în fig. 31. Conform acestei scheme, se realizează unele autoreglări la nivelul metabolismului celular (inhibiţie prin produsul final) sau a unor glande endocrine. De exemplu, modificarea concentraţiei sangvine a Ca^{2+} reprezintă semnalul care reglează direct secreţia parathormonului sau a calcitoniei. Or, intervenţia unor cataboliţi (acidul lactic) în menţinerea homeostaziei reprezintă exemple de conexiune inversă, lipsită de centru de comandă şi comparare.

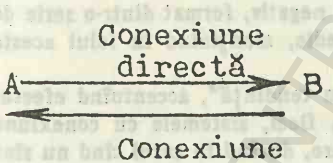


Fig. 31. Cea mai simplă schemă de autoreglare

În general, sistemele de control prin mecanismul feedback au unele trăsături comune. În fig. 32 este reprezentat un sistem tip generalizat. Sistemul are o mărime de **intrare (input)**, indicat în schemă printr-o săgeată, ce dictează mărimea dorită a **ieşirii (output)** din sistem. Intrarea interacţionează cu influenţe externe, denumite **zgomote** (în sens cibernetic), fapt ce cauzează modificări în ieşirea reală, care reprezintă variabila ce urmează a fi controlată. **Traductorul** este un dispozitiv sensibil plasat într-un loc ce permite măsurarea valorii de ieşire din sistem. Traductorii (organe de simţ) sînt aparatele ce schimbă natura semnalelor. Ei transformă mărimea unui semnal feedback, transmis la **comparator** (detector de erori). La acest nivel se produce confruntarea cu **semnalul de control**, ce reprezintă intrarea iniţială în tot sistemul feedback. Deoarece semnalul de control dictează durata ieşirii, iar semnalul feedback constată ieşirea reală, diferenţa calculată la nivelul comparatorului este denumită **semnal de eroare**. Pătrunzînd în **reglator**, semnalul de eroare modifică intrarea **sistemului supus reglării**, în vederea reducerii erorii. În felul acesta

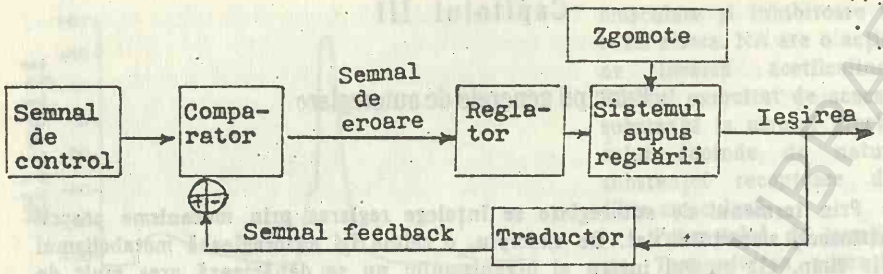


Fig. 32. Schema unui mecanism tip de control prin feedback. Săgeţile indică sensul scurgerii informaţiei

ieşirea reală este plasată mai aproape de ieşirea dictată de semnalul de control.

Mecanismele feedback pot fi negative sau pozitive. Prin intervenţia mecanismului feedback negativ se realizează un răspuns invers (negativ) faţă de stimulul iniţial, care a declanşat intrarea mecanismului în acţiune. Feedback-ul negativ funcţionează „în constanţă", avînd rolul principal de a menţine parametrii funcţionali esenţiali ai organismului, la o valoare relativ constantă. Prin intervenţia lui se reduc perturbările în variabila supusă reglării. De exemplu, dacă cantitatea de hormoni din glanda ţintă scade, prin feedback negativ se va ajunge la creşterea concentraţiei hormonului respectiv. De asemenea, dacă cantitatea de hormoni din glandă creşte, tot prin feedback negativ se va ajunge la scăderea concentraţiei hormonilor respectivi. În ambele cazuri, mecanismul feedback este negativ, deoarece prin intervenţia lui are lor schimbarea semnului la nivelul comparatorului, fapt ce ar confirma că valoarea ieşirii din sistem trebuie să fie invers proporţională valorii anterioare declanşării intrării în funcţiune a mecanismului de autoreglare prin feedback negativ. Deci, dacă un anume factor devine excesiv sau prea mic, sistemul de control iniţiază feedback-ul negativ, format dintr-o serie de modificări, ce readuc factorul spre o valoare medie, menţinînd în felul acesta homeostazia.

Mecanismul feedback pozitiv funcţionează „în tendinţă", accentuînd efectul perturbărilor, care acţionează asupra sistemului. Deci, sistemele cu conexiune inversă pozitivă acţionează ca sisteme de amplificare, ducînd în cazul cînd nu sînt limitate sau controlate la distrugerea sistemului. Feedback-ul pozitiv este implicat, în general, în producerea unor efecte regenerative, explozive sau autocatalitice. În sistemele biologice, ca exemple de mecanisme feedback pozitive pot servi: modul de apariţie a impulsului nervos (creşterea treptată a conductanţei membranei pentru anumiţi ioni, pînă la desfăşurarea completă a potenţialului de acţiune); secreţia explozivă a lutropinei (LH) cu 16–24 ore înainte de ovulaţie, determinată de estrogeni; mecanismul feedback între formaţia reticulată şi scoarţa cerebrală în momentul instalării stării de veghe; contracţiile uterine în perioada parturiţiei.

Feedback-ul pozitiv este utilizat şi pentru sincronizarea anumitor evenimente. Astfel, în perioada rutului, trecerea la împerechere este facilitată printr-un mecanism feedback pozitiv: pe măsura curtării, reacţiile emoţionale reciproce ale partenerilor intensifică motivaţia sexuală. În cele din urmă, conexiunea inversă pozitivă duce la acuplare şi asigură finalizarea actului sexual.

Limitarea duratei de acțiune a mecanismului feedback pozitiv, în vederea evitării distrugerii sistemului viu, se realizează prin disponibilitatea energiei a substanțelor energetice sau printr-un proces de feedback negativ.

Autoreglarea anticipativă (feedforward). Procesele de autoreglare se caracterizează prin trecerea de la restabilirile automate și imediate ale echilibrului perturbat la anticipări automate ale perturbărilor posibile, la acțiuni conștiente de prevedere a tulburărilor și de împiedicare a acțiunii factorilor perturbatori. De exemplu, saţietatea poate fi declanșată de stimuli, înainte ca substanțele alimentare să fi fost digerate, absorbite sau să fi refăcut compoziția mediului intern. Autoreglările de tip anticipativ sînt numeroase la nivelul tubului digestiv. Astfel, șobolanii previn deshidratarea prin consumul imediat al unei cantități mari de apă după consumul de alimente.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PARTEA A DOUA

Capitolul IV

Fiziologia muşchilor

Sistemul biologic, capabil să transforme energia chimică în energie mecanică, generînd în felul acesta mişcare şi tensiune mecanică, este intitulat sistem contractil. Toate formele de viaţă se caracterizează prin prezenţa unor asemenea sisteme contractile. Datorită lor devin posibile mişcările citoplasmei şi ale organitelor celulare, diviziunea celulei, mişcările cililor şi ale flagelilor, deplasarea animalelor unicelulare, a spermatozoizilor şi a unor viruşi şi, evident, desfăşurarea funcţiilor celulelor musculare netede şi striate, care prin proprietatea lor de bază – contractilitatea – transformă energia chimică în energie cinetică.

Datorită mişcărilor active, animalele dobîndesc o mare independenţă faţă de modificările mediului de viaţă. În cazul fiinţelor umane, actele motorii reprezintă expresia aspectului voliţional al actelor de comportament, iar jocul muşchilor, mimicii, vocea, scrisul, exteriorizează aspecte ale personalităţii umane. Aproape că nu există un act fiziologic fără o componentă motorie. Sub un anume aspect, sistemul nervos poate fi privit ca un sistem, ce răspunde sub acţiunea stimulilor, prin producerea contracţiei musculare. În acest sens sistemul nervos şi muscular formează o unitate funcţională.

În acest capitol vor fi discutate funcţiile muşchilor striaţi şi netezi, urmînd ca fiziologia miocardului să fie prezentată la fiziologia inimii.

FIZIOLOGIA MUŞCHILOR STRIAŢI SCHELETICI

Structura fină a muşchilor striaţi. Orice muşchi este format dintr-o fascie de înveliş rezistentă, în interiorul căreia se găsesc fibrele musculare dispuse în fascicule (fig. 33). Fibrele musculare striate sînt celule mărginite de o membrană – **sarcolema** – care înveleşte un mănunchi de miofibrile separate între ele de un sistem de tuburi şi cisterne membranoase aparţinînd reticulului sarcoplasmic.

Miofibrilele constituie maşina contractilă a muşchiului. Ele sînt formate dintr-o succesiune de **sarcomere**, delimitate prin membrane (discuri) Z, situate în mijlocul unei zone clare şi izotrope (banda I). În centrul sarcomerului se găseşte discul (banda) A, întunecat, anizotrop. În mijlocul acestuia se află banda clară, discul H.

În sarcomere se află 2 tipuri de miofilamente: filamente de **miozină** groase şi miofilamente de **actină** subţiri. Fiecare miofilament de miozină este înconjurat de 6 miofilamente de actină.

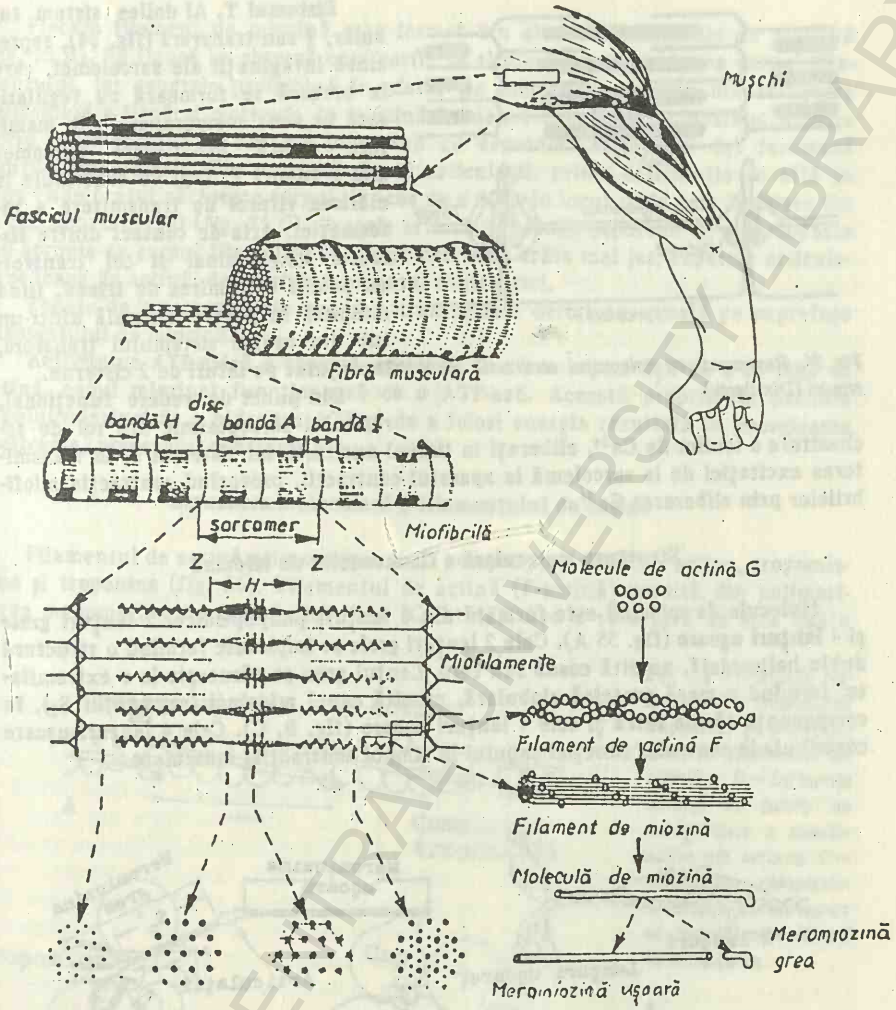


Fig. 33. Organizarea mușchiului scheletic (După Bloom și Fawcett)

În repaus, discul I conține exclusiv fibre de actină, pe cînd în zona A, cele două tipuri de filamente sînt intricate. Filamentele de actină traversează discul Z și trec în sarcomerul vecin. Miofilamentele de miozină prezintă punți transversale. Interacțiunea acestor punți cu actina determină contracția musculară.

Discul Z, compus din cîteva proteine filamentoase, străbate zona I a tuturor miofibrilelor și cu capetele se inseră pe fața internă a sarcolemei.

Reticulul sarcoplasmic este reprezentat de un sistem de tuburi longitudinale, ce merg paralel cu miofilamentele și de cisterne în dreptul striei Z (fig. 34).

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

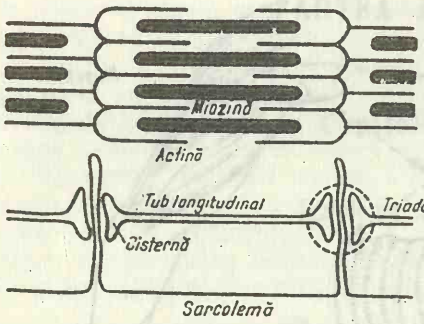


Fig. 34. Reprezentarea sistemului contractil şi a triadei (Din Baciu)

Sistemul T. Al doilea sistem tubular, T sau transvers (fig. 34), reprezintă invaginaţii ale sarcolemei, care la broască se formează cu regularitate în zona membranei Z; la mamifere există în fiecare sarcomer cîte 2 tuburi T, fapt ce contribuie la mărirea vitezei de transmitere a informaţiei. Aria de contact dintre sistemul longitudinal şi cel transversal poartă denumirea de **triadă**, fiind compusă în partea centrală dintr-un tub din cadrul sistemului transvers, înconjurat pe laturi de 2 cisterne.

Din punct de vedere funcţional, reticulul sarcoplasmic are rol de sechestrare a ionilor de Ca^{2+}, eliberaţi în timpul excitării, iar sistemul T, în transmiterea excitaţiei de la sarcolemă la aparatul contractil, provocînd contracţia miofibrilelor prin eliberarea Ca^{2+}.

Structura moleculară a filamentelor de miozină

Molecula de miozină este formată din 6 lanţuri polipeptidice: **2 lanţuri grele şi 4 lanţuri uşoare** (fig. 35 A). Cele 2 lanţuri grele se împletesc formînd o structură dublu helicoidală, numită **coadă** sau **corp**. Lanţul greu se răsuceşte la o extremitate, formînd o masă proteică globulară, numită **capul miozinei** (segmentul S_1), în componenţa căruia intră şi cele 4 lanţuri uşoare (fig. B, C). Cele 4 lanţuri uşoare contribuie la controlul funcţiei capului în timpul contracţiei musculare.

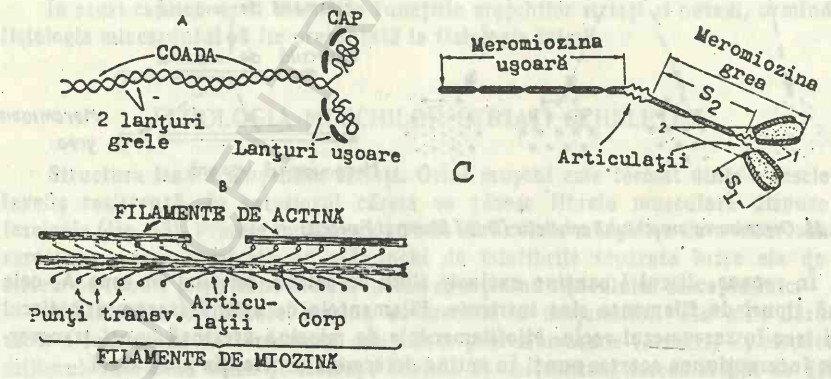


Fig. 35. A — molecula de miozină. B — Combinarea moleculelor de miozină cu formarea filamentului de miozină (Din Guyton). C — Molecula de miozină cu indicarea segmentului S_1, S_2. 1, 2 — Lanţurile uşoare. Se observă articulaţiile (Kostiuk)

Fiecare filament de miozină este format din circa 200 molecule de miozină (fig. 35 B). Pe figură se observă cum cozile se aliniază pentru a forma **corpul filamentului**, iar capetele proiemină în afară. De asemenea, o parte din structura helicoidală a fiecărei molecule de miozină formează expansiunile laterale, numite **braţe** (segmentul S_2). Braţele împreună cu capetele (segmentul S_1) formează **punţile transversale.** Ele prezintă cîte 2 **articulaţii:** prima articulaţie se află în zona unde braţul părăseşte corpul, iar cea de a doua în locul unde cele 2 capete vin în contact cu braţul (fig. 35 C). Braţele articulate permit capetelor de a se depărta sau apropia de corpul filamentului. După cum vom arăta mai jos, capetele articulate se leagă de actină, determinînd procesul contracţiei.

Zonele de emergenţă ale punţilor transversale descriu o spirală pe suprafaţa filamentului de miozină.

Activitatea ATP-azică a capului miozinei. În afara capacităţii de a se lega de actină, capul miozinei funcţionează ca o ATP-ază. Această proprietate permite capului miozinei de a hidroliza ATP şi de a folosi energia rezultată în energizarea (activarea) procesului contractil.

Structura moleculară a filamentului de actină

Filamentul de actină este compus din 3 componente diferite: **actina, tropomiozina şi troponina** (fig. 36). Filamentul de actină (F-actină) rezultă din polimerizarea monomerilor de actină globulară (G-actină). Are o structură de alfa dublu

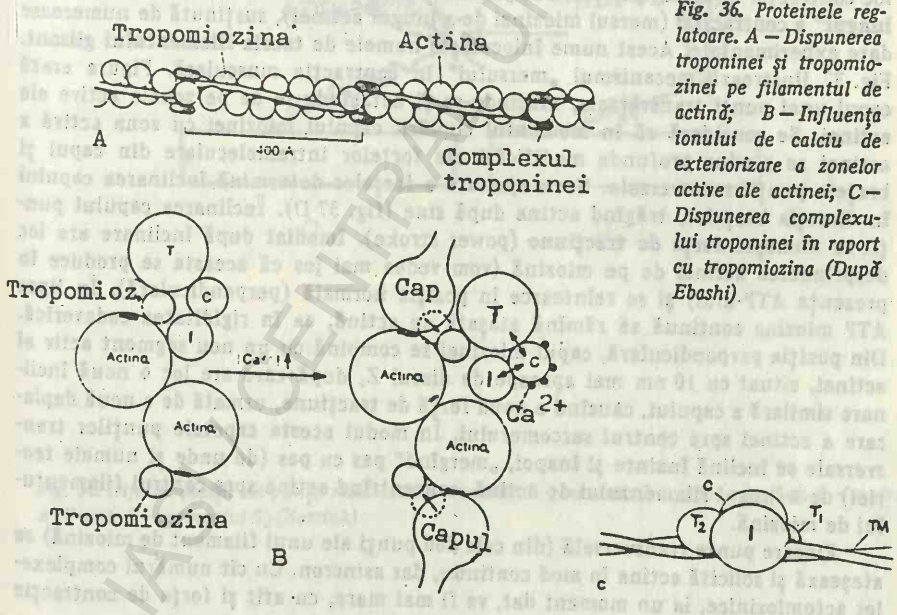


Fig. 36. Proteinele reglatoare. A — Dispunerea troponinei şi tropomiozinei pe filamentul de actină; B — Influenţa ionului de calciu de exteriorizare a zonelor active ale actinei; C — Dispunerea complexului troponinei în raport cu tropomiozina (După Ebashi).

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITARY

helix. De fiecare moleculă de G-actină se ataşează cîte o moleculă de ADP, care reprezintă **zonele active** ale filamentului de actină, cu care interacţionează punţile laterale ale miozinei.

Filamentul de actină conţine cîte 2 filamente proteice de **tropomiozină** slab ataşate de filamentul de F-actină. În perioada de repaus muscular tropomiozina acoperă zonele active ale actinei, împiedicînd interacţiunea actinei cu miozina.

Troponina, un complex din 3 proteine globulare, este ataşată de tropomiozină. Cele 3 proteine globulare sînt : **troponina I**, care are o puternică afinitate pentru actină; **troponina T**, care prezintă afinitate pentru tropomiozină şi **troponina C**, cu afinitate pentru ioni de Ca^{2+}. Atunci cînd ionii de Ca^{2+} se combină cu troponina C (care fixează ca şi calmodulina cîte 4 ioni de Ca), complexul troponinei suferă o modificare conformaţională, care trage de tropomiozină, descoperind zonele active ale actinei. Prin descoperirea zonelor active, ele intră în interacţiune cu capul miozinei, iniţiind în felul acesta contracţia musculară.

Interacţiunea filamentelor de actină „activată" cu punţile transversale ale miozinei. Teoria „mers de-a lungul" a contracţiei

Se consideră că, în urma activării actinei prin ionii de Ca^{2+}, capetele punţilor transversale ale miozinei sînt atrase de zonele active ale filamentului de actină, fapt ce determină contracţia. Deşi nu se cunoaşte precis mecanismul prin care are loc contracţia în urma formării complexului actomiozinic, există teoria **„mers de-a lungul" a contracţiei** (mersul miozinei de-a lungul actinei), susţinută de numeroase date experimentale. Acest nume înlocuieşte numele de **teoria filamentului glisant.** Fig. 37 ilustrează mecanismul „mersului" în contracţia musculară. Figura arată capul unei punţi transversale, ataşîndu-se şi detaşîndu-se de pe zonele active ale actinei. Se consideră că în momentul cuplării capului miozinei cu zona activă a actinei se produc profunde modificări ale forţelor intramoleculare din capul şi braţele punţii transversale. Noua ajustare a forţelor determină înclinarea capului în direcţia braţelor, trăgînd actina după sine (fig. 37 D). Înclinarea capului punţii se numeşte **forţa de tracţiune** (power stroke). Imediat după înclinare are loc desprinderea actinei de pe miozină (vom vedea mai jos că aceasta se produce în prezenţa ATP-ului) şi se reîntoarce în poziţia normală (perpendiculară). În lipsa ATP miozina continuă să rămînă ataşată de actină, ca în rigiditatea cadaverică. Din poziţia perpendiculară, capul miozinei se combină cu un nou segment activ al actinei, situat cu 10 nm mai aproape de discul Z, după care are loc o nouă înclinare similară a capului, cauzînd o nouă forţă de tracţiune, urmată de o nouă deplasare a actinei spre centrul sarcomerului. În modul acesta capetele punţilor transversale se înclină înainte şi înapoi, „mergînd" pas cu pas (de unde şi numele teoriei) de-a lungul filamentului de actină, concentrînd actina spre centrul filamentului de miozină.

Fiecare punte transversală (din cele 200 punţi ale unui filament de miozină) se ataşează şi solicită actina în mod continuu, dar asincron. Cu cît numărul complexelor actomiozinice, la un moment dat, va fi mai mare, cu atît şi forţa de contracţie va fi mai mare.

ATP-ul ca sursă energetică a contracţiei. Deşi nu se cunoaşte detaliat modul cum este folosit ATP-ul în vederea furnizării energiei necesare contracţiei, se consideră că evenimentele se produc:

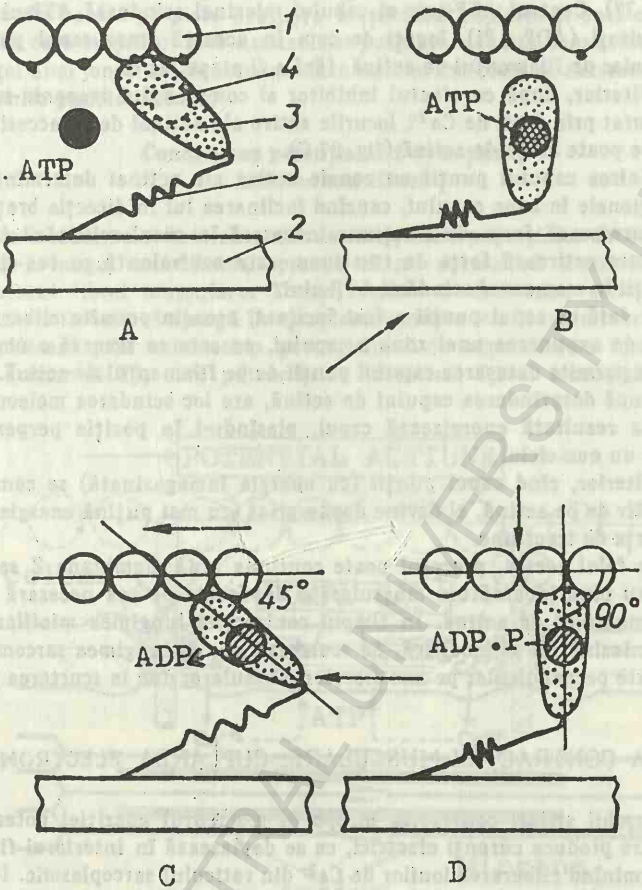


Fig. 37. Diferite poziții ale punții miozinice: 1 — actina; 2 — miozina; 3 — capul miozinei; 4 — centrul ATP-azei; 5 — segmentul S_2 (Kostiuk)

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1 – Înainte de a începe contracţia, capetele punţilor transversale fixează ATP (fig. 37). Centrul ATP-azic al capului miozinei scindează ATP-ul, lăsînd produşii rezultaţi (ADP + Pi), legaţi de cap. În această stare capul punţii se află perpendicular pe filamentul de actină, fără a fi ataşat de el.

2 – Ulterior, după ce efectul inhibitor al complexului troponin-tropomiozinei este înlăturat prin ionii de Ca^{2+}, locurile active ale actinei devin accesibile şi capul miozinei se poate ataşa de actină (fig. 37 C).

3 – Unirea capului punţii cu zonele active ale actinei determină modificări conformaţionale în zona capului, cauzînd înclinarea lui în direcţia braţului punţii. Aceasta furnizează forţa de tracţiune, necesară în cazul solicitării filamentului. Energia, care activează forţa de tracţiune, este echivalentă cu cea depozitată în capul punţii în momentul scindării ATP-ului.

4 – O dată ce capul punţii a fost înclinat, aceasta permite eliberarea ADP şi P_i urmată de expunerea unei zone a capului, pe care se fixează o nouă moleculă de ATP, ce permite detaşarea capului punţii de pe filamentul de actină.

5 – După desprinderea capului de actină, are loc scindarea moleculei de ATP, iar energia rezultată energizează capul, plasîndu-l în poziţia perpendiculară şi capabil de un nou ciclu.

6 – Ulterior, cînd capul punţii (cu energia înmagazinată) se combină cu un nou loc activ de pe actină, el devine deenergizat (cu mai puţină energie) şi din nou asigură forţa de tracţiune.

7 – În felul acesta, procesul poate continua pînă membrana Z se apropie de miozină sau pînă încărcătura musculară o depăşeşte pe cea necesară pentru tragerea filamentelor de actină. În timpul contracţiei lungimea miofilamentelor de actină şi miozină nu se modifică. Se scurtează numai lungimea sarcomerelor care, fiind aşezate perpendicular pe axa fibrelor musculare, duc la scurtarea muşchiului.

INIŢIEREA CONTRACŢIEI MUSCULARE: CUPLAREA ELECTROMECANICĂ

În muşchii striaţi contracţia începe în momentul apariţiei potenţialului de acţiune care produce curenţi electrici, ce se deplasează în interiorul fibrei musculare, determinînd eliberarea ionilor de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic. Ionii de Ca^{2+} induc fenomene chimice, care declanşează procesul contractil. Această secvenţă a proceselor descrise formează cuplarea electromecanică.

Potenţialul de acţiune din fibra musculară striată

Cele discutate în capitolul I, referitor la iniţierea şi conducerea potenţialului de acţiune în nervi, se aplică şi fibrelor musculare striate, cu excepţia unor diferenţe cantitative.

Valoarea potenţialului de repaus al membranei este de 80–90 mV. De asemenea, potenţialul de vîrf are în esenţă acelaşi voltaj ca şi fibrele nervoase mari, însă durata lui este de 1–5 ms, deci de 5 ori mai mare decît în fibrele mielinice mari. De regulă, fibrele musculare prezintă o singură placă motorie, situată la mijlocul fibrei, de unde depolarizarea se propagă simetric de la locul de excitare a membranei spre extremităţile fibrei, cu o viteză de 3–5 m/s.

Fibra musculară poate fi excitată mult mai uşor atunci cînd stimulul se aplică la nivelul joncţiunii neuromusculare. Acest fapt este folosit în practica medicală

pentru determinarea prezenţei sau absenţei inervaţiei musculare. Electrodul de excitare se deplasează pe piele deasupra muşchiului explorat şi dacă se descoperă un punct în care muşchiul este excitat mai puternic, aceasta constituie un indiciu al prezenţei unei joncţiuni neuromusculare viabile. Punctele cu excitabilitate mărită sînt numite puncte motorii.

Conducerea potenţialului de acţiune în interiorul fibrei

Fibrele musculare striate sînt atît de mari, încît potenţialul de acţiune ce se propagă de-a lungul membranei, aproape că nu determină circuitul curentului prin interiorul fibrei musculare. Totuşi, pentru a determina contracţia, acest curent electric trebuie să ajungă în apropierea tuturor miofibrilelor. Această condiţie se realizează prin conducerea potenţialului de acţiune de-a lungul tubului transvers (sistemul T), care pătrunde în interiorul fibrei musculare (fig. 38).

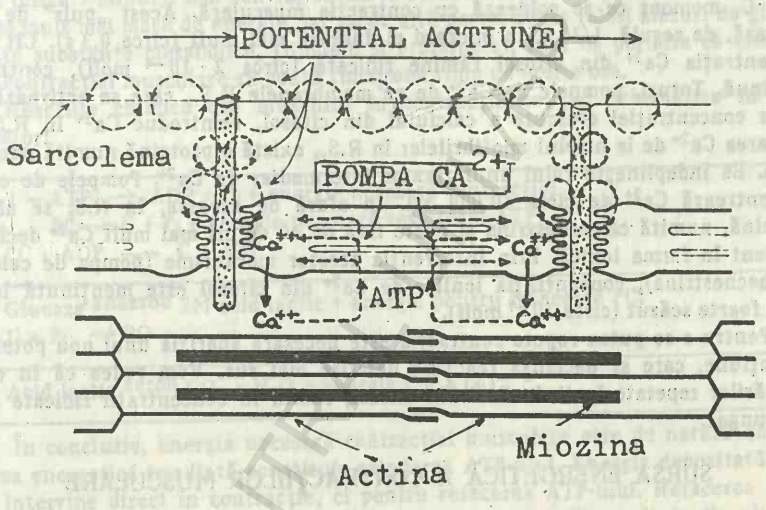


Fig. 38. Cuplarea excitaţiei cu contracţia. Potenţialul de acţiune determină eliberarea Ca^{++} din reticul sarcoplasmic, urmată de sechestrarea lor prin intervenţia pompelor de calciu care funcţionează cu consum de ATP (Din Guyton)

Sistemul T reprezintă o invaginaţie a sarcolemei şi conţine în lumenul său, de rînd cu membrana externă, un lichid extracelular. La animalele inferioare, există cîte un singur tub T, localizat în dreptul discului Z. Aceeaşi situaţie se regăseşte şi în miocard. În schimb, muşchii scheletici ai mamiferelor conţin în fiecare sarcomer cîte 2 tuburi T, localizate în dreptul capetelor miofilamentelor de miozină, care reprezintă locurile unde apare forţa mecanică a contracţiei. În felul acesta, muşchii scheletici ai mamiferelor prezintă o organizare optimă în vederea excitării rapide a muşchiului.

Eliberarea ionilor de Ca^{2+} de către reticulul sarcoplasmic

O caracteristică specială a reticului sarcoplasmic (R.S.) constă în faptul că el conține ioni de Ca^{2+} în concentrație mare, eliberați în mare parte atunci cînd tubul T este excitat.

În fig. 38 se observă cum potențialul de acțiune determină o scurgere a curentului din tubul T în cisterna adiacentă. Cisterna proiectează digitații joncționale, care înconjoară tubul T, facilitînd trecerea curentului din tubul T în cisternă. Conform **teoriei electrice**, circuitul curentului determină deschiderea canalelor de Ca_{2+} voltaj–dependente din cisterne și din tubul longitudinal. Conform altor teorii (**teorii chimice**), circuitul curentului prin tubul T, determină fie **deschiderea canalelor de Ca^{2+}** din sistemul T, care permite influxul Ca^{2+} din mediul extracelular (nu intracelular), fie curentul ce generează în membranele sistemului T **inozitoltrifosfatul** (IP_3). La rîndul lor, Ca^{2+} sau IP_3, în calitate de **mesageri intracelulari**, determină deschiderea canalelor de Ca^{2+} de pe R.S. Ionii de Ca^{2+} eliberați din R.S., difuzează spre miofibrilele adiacente, combinîndu-se cu troponina C, moment ce se soldează cu contracția musculară. Acest „puls" de Ca^{2+} durează, de regulă, 1/30 s. În miocard el durează mai mult (circa 0,3 s). Cît timp concentrația Ca^{2+} din citosol rămîne ridicată (circa $2 \cdot 10^{-4}$ moli), contracția continuă. Totuși, pompele de Ca^{2+} de pe membranele R.S., care se activează din cauza concentrației crescute a calciului din citosol, reintroduc Ca^{2+} în R.S. În mișcarea Ca^{2+} de la nivelul miofibrilelor în R.S., există o proteină numită **paralbumina**. Ea îndeplinește rolul unui fixator intermediar de Ca^{2+}. Pompele de calciu concentrează Ca^{2+} de circa 10.000 ori. În afară de aceasta, în R.S. se află o proteină, numită **calsechestrină** și poate fixa de 40 de ori mai mult Ca^{2+} decît cel existent în forma ionică. Prin intervenția acestor mecanisme (pompa de calciu + + calsechestrina), concentrația ionilor de Ca^{2+} din citosol este menținută la un nivel foarte scăzut (circa 10^{-7} moli).

Pentru a se putea repeta contracția este necesară apariția unui nou potențial de acțiune, care ar declanșa reacțiile descrise mai sus. Vom vedea că în cazul excitărilor repetate ionii de Ca^{2+} din citosol, rămîn în concentrații ridicate timp îndelungat.

SURSA ENERGETICĂ A CONTRACȚIILOR MUSCULARE

Din mecanismul contracției musculare a rezultat că acest proces depinde de energia furnizată de ATP. Majoritatea energiei rezultată din hidroliza ATP-ului este folosită pentru glisarea filamentelor de actină printre cele de miozină. O mică parte din energia rezultată, va fi folosită pentru: 1 – aprovizionarea cu energie a pompelor de Ca^{2+} în vederea sechestrării acestor ioni de către R. S. sau eliminarea lor în mediul extracelular și 2 – aprovizionarea cu energie a pompelor de $Na^+ – K^+$, în vederea reîncărcării adecvate a membranei cu ioni.

Cantitatea de ATP prezentă în fibra musculară (circa 4 μm), este suficientă pentru menținerea contracțiilor timp de numai cîteva secunde (la broască, cu rezervele de ATP existente, pot apare circa 100 secuse musculare). Din fericire, după hidroliza ATP în ADP și P_i, ADP-ul poate fi refosforilat, generînd din nou ATP. Există cîteva surse energetice, necesare acestei refosforilări:

Prima sursă folosită la refacerea ATP este reprezentată de **fosfocreatină (PC)**, un alt compus macroergic prezent în mușchi. Prin scindarea PC se eliberează ener-

gia necesară refacerii ATP conform reacţiei: PC + ADP $\longrightarrow$ ATP + C (creatină). Totuşi, cantitatea de PC prezentă în muşchi este redusă (se află de circa 5 ori mai mult comparativ cu ATP), din care cauză rezervele totale energetice (ATP + PC) nu pot prelungi contracţiile musculare decît pentru cîteva secunde în plus.

Altă sursă energetică folosită la refacerea atît a ATP, cît şi a PC este reprezentată de energia eliberată în urma metabolizării principiilor alimentare: glucide, lipide, proteine. O cantitate redusă de energie se eliberează în urma scindării iniţiale a glicogenului şi glucozei prin procesul glicolizei, cantitatea cea mai mare (circa 95%) din energia depozitată în substanţele de origine alimentară se eliberează în faza aerobă a metabolismului de la nivelul ciclului Krebs. Din procesele de glicoliză anaerobă rezultă un cîştig de 2 ATP, în timp ce din procesele care au loc la nivelul ciclului Krebs apare un plus de 36 molecule ATP. Importanţa glicolizei constă în aceea că energia se eliberează de 2,5 ori mai repede comparativ cu oxidarea la nivelul ciclului Krebs. Totuşi, în urma glicolizei se acumulează produşi de catabolism (acid piruvic, lactic), care fac ca durata contracţiei să fie redusă (circa 1 minut). Din contra, oxidarea aerobă furnizează pe de o parte, o cantitate mult mai mare de energie, iar pe de altă parte, poate folosi alături de glucide şi alte substanţe metabolice, (lipidele şi proteinele), fapt ce permite ca mecanismul contracţiei musculare să poată funcţiona timp de multe ore.

Reacţiile chimice din muşchiul în contracţie se pot schematiza în felul următor:

---

1 – ATP $\longrightarrow$ ADP + P_i + energie necesară contracţiei
PC $\longrightarrow$ C + P_i + energie necesară resintezei ATP:
PC + ADP $\longrightarrow$ C + ATP

---

2 – Glucoza $\xrightarrow{\text{anaerob}}$ 2M acid lactic + energie pentru refacerea PC:
C + P_i $\longrightarrow$ PC

---

3 – Acid lactic $\xrightarrow{\text{aerob}}$ CO_2 + H_2O + energie (36 ATP)

În concluzie, energia necesară contracţiei musculare este de natură chimică. Sursa energetică imediată constituie scindarea ATP-ului. Energia depozitată în PC nu intervine direct în contracţie, ci pentru refacerea ATP-ului. Refacerea PC, în vederea menţinerii ciclului, se realizează pe seama energiei rezultate din glicoliză.

Dacă se înregistrează simultan lucrul mecanic efectuat de un muşchi (A) şi cantitatea de O_2 consumat, în vederea calculării cantităţii de energie consumată (Q), se poate calcula randamentul energetic (A/Q), care la muşchi este în jur de 20–25%. Acest randament este realizat la temperatura corpului printr-un proces chimiodinamic şi nu termodinamic. Cu alte cuvinte, în muşchi energia chimică se transformă direct, şi nu prin intermediul căldurii în contracţie musculară.

TERMOGENEZA IN TIMPUL CICLULUI CONTRACŢIE–RELAXARE

Energia chimică din timpul contracţiei musculare se transformă în energie calorică (Q) şi lucru mecanic (W).

În repaus muşchiul produce 0,0002 cal/g · minut, numită căldură de repaus (bazală).

Căldura produsă în timpul unei secuse musculare este de 0,0003 cal/g ·ţesut şi ea apare ca: 1 – o **căldură iniţială** foarte rapidă, care începe înainte de scurtarea muşchiului şi 2 – **căldura eliberată în timpul scurtării.** Dacă muşchiul efectuează un lucru mecanic, se eliberează o cantitate suplimentară de căldură, proporţională cu lucrul efectuat.

Căldura de activare. Căldura iniţială, eliberată în timpul unei secuse musculare, este numită **căldură de activare.** Ea este legată de dezvoltarea stării active din muşchi. Această căldură provine din alte procese decît cele legate de ciclul punţilor transversale ale miozinei („mersul" miozinei de-a lungul actinei). S-ar putea ca această formă de căldură să fie legată de eliberarea Ca^{2+} din reticul sarcoplasmic (R.S.), legarea Ca^{2+} de troponină, rearanjarea miofilamentelor, ca de exemplu, mişcarea punţilor transversale în direcţia inversă sensului în care acţionează forţa de tracţiune; sechestrarea Ca^{2+} de către R.S. prin activarea pompelor de calciu, care se activează o dată cu creşterea concentraţiei Ca^{2+} din citosol. La producerea acestei fracţiuni calorice pompele de Ca^{2+} contribuie cu circa 50%.

Căldura de contracţie (scurtare). În timpul scurtării muşchiului se eliberează aşa-numita **căldură de scurtare.** Ea poate fi definită drept cantitatea de căldură eliberată pe fiecare cm de scurtare. Originea ei nu este stabilită cu precizie. O parte din căldură se datorează ciclului punţilor transversale din perioada glisării, iar o altă parte rezultă, probabil, din reacţiile punţilor transversale care nu sînt însoţite de scindarea ATP-ului.

Căldura de susţinere. Căldura care este produsă în tot timpul cît durează o contracţie tetanică izometrică se numeşte **căldură de susţinere.** Ea provine, probabil, din însumarea căldurii de activare şi a termogenezei din timpul interacţiunilor actinei cu miozina.

Căldura de refacere (restituţie). În timpul refacerii muşchiului, se degajă o cantitate suplimentară de căldură, numită de **refacere** (fig. 39). Ea apare numai în prezenţa oxigenului, durează cîteva zeci de minute, timp în care are loc metabolizarea aerobă a produşilor metabolismului anaerob rezultaţi în timpul contracţiei. Valoarea căldurii de activare şi de scurtare nu depinde de prezenţa O_2, deci reacţiile chimice care însoţesc secusa musculară nu sînt aerobe. Valoarea căldurii de restituţie este egală cu suma căldurii de activare, scurtare şi lucrul mecanic efectuat.

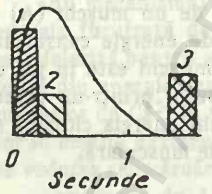


Fig. 39. Termogeneza din timpul secusei musculare: 1 – căldura de activare; 2 – căldura de scurtare; 3 – căldura de restituţie (După Evans)

Căldura termoelastică. Muşchiul în repaus prezintă o elasticitate asemănătoare cauciucului. În activitate elasticitatea muşchiului este asemănătoare unui arc elastic. Modificările proprietăţilor elastice ale muşchiului în contracţie sînt asociate cu înmagazinarea căldurii. În timpul relaxării se eliberează o cantitate echivalentă de căldură, numită **căldură termoelastică.** Deci, din cauza elasticită-

ţii musculare, nu se realizează un cîştig sau o pierdere de căldură în decursul unui ciclu complet contracţie–relaxare al unui muşchi.

STAREA ACTIVĂ A MUŞCHIULUI

Starea activă a muşchiului, care apare după o stimulare adecvată, începe odată cu declanşarea **relaxării latenţei.** Intensitatea stării active (I_{sa}) este definită ca tensiunea izometrică maximă, care poate fi dezvoltată de elementele contractile, independent de efectele elementelor elastice. În cazul unei secuse musculare, tensiunea se manifestă numai parţial, datorită efectului de tamponare a elementelor elastice în serie: proprietatea de arc elastic a componentelor elastice în serie (CES) absoarbe iniţial energia dezvoltată de declanşarea stării active în sarcomere.

I_{sa} poate fi determinată la diferite intervale de la stimulare, prin măsurarea greutăţii maxime, care poate fi ţinută de un muşchi după o uşoară întindere a acestuia. Prin **întinderea rapidă** care se aplică la scurt timp după începutul contracţiei musculare (la broască, după 20 ms de la excitare), se constată că, de fapt, capacitatea de „apucare" (de dezvoltare a tensiunii) a elementelor contractile a atins valoarea maximă. După aceasta I_{sa} scade exponenţial (fig. 40).

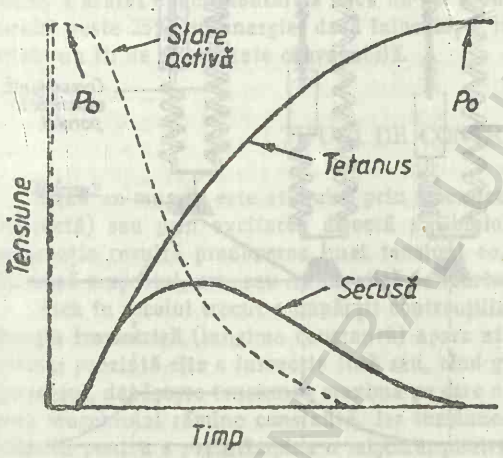


Fig. 40. Dezvoltarea în timp a tensiunii în cazul stării active, a secusei şi a tetanusului în cazul stimulării aplicate în acelaşi moment. P_o – tensiunea maximă care poate apare în muşchi (Strungaru)

Observaţiile obţinute prin experimentele de întindere rapidă au stat la baza formulării conceptului **stării active** de către Hill. Deoarece în aceste experimente de întindere rapidă tensiunea maximă se observă aproape instantaneu după aplicarea stimulului, Hill consideră că, în cazul secusei musculare, toate elementele contractile suferă o trecere bruscă din starea de repaus complet, în starea de activitate completă, ce se menţine un timp variabil, după care scade înainte de a se obţine tensiunea maximă a contracţiei.

Tehnicile actuale, ce permit înregistrarea continuă a variaţiilor tensiunii din muşchi, au arătat că: 1 – intensitatea maximă a stării active nu apare brusc; 2 – după obţinerea intensităţii maxime starea activă scade imediat; 3 – intensitatea stării active depinde de lungimea iniţială a muşchiului (înainte de începerea stimulării) şi 4 – condiţiile care măresc tensiunea contractilă afectează vîrful sau durata stării active.

Modul de desfăşurare a stării active poate fi înţeles pe baza disponibilităţii Ca^{2+} pentru troponină. În prezent s-a stabilit că: 1 – concentraţia Ca^{2+} din citosol este maximă atunci cînd starea activă devine maximă; 2 – ionii de Ca^{2+} sînt rapid sechestraţi prin intervenţia pompei de calciu de pe R.S. activată de calciu, fapt ce determină scăderea stării active; 3 – eliberarea Ca^{2+} din R.S. depinde de lungimea iniţială a muşchiului şi 4 – factorii care afectează cantitatea şi durata disponibilităţii Ca^{2+}, afectează intensitatea şi durata stării active.

ELASTICITATEA MUSCULARĂ

Muşchiul poate fi reprezentat ca fiind constituit dintr-o parte contractilă dispusă atît în paralel, cît şi în serie cu componente elastice (fig. 41).

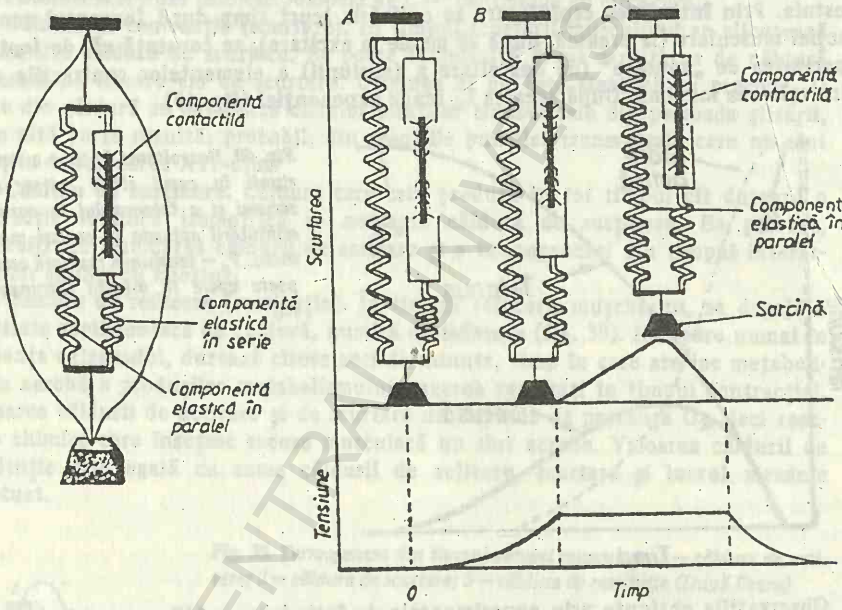


Fig. 41. Elementele elastice ale muşchiului. În stînga, muşchiul reprezentat ca un component contractil, în serie şi în paralel cu componente elastice. În dreapta, activitatea materialului contractil şi modificările componentelor elastice în timpul contracţiei. Începutul contracţiei (A): greutatea rămîne pe suport; alunecarea filamentelor începe să exercite o întindere a elementelor elastice în serie. Creşterea tensiunii odată cu întinderea progresivă a elementelor elastice în serie (B): pînă la acest punct contracţia este izometrică. Cînd tensiunea egalează greutatea sarcinii (C), sarcina este ridicată şi contracţia devine izotonică. De remarcat creşterea progresivă a întrepătrunderii miofilamentelor şi a numărului de punţi transversale active pe parcursul contracţiei (Eckert)

Baza structurală a elasticităţii musculare este dată de: 1 – elasticitatea punţilor transversale (articulaţiile segmentelor S_2), care contribuie în cel mai mare

grad la elasticitatea musculară, 2 – materialul discurilor Z ale sarcomerelor; 3 – ţesutul conjunctiv, care leagă muşchiul de tendon; 4 – elasticitatea locurilor de fixare ale muşchilor de oase sau la aparatul de înregistrat contracţia; 5 – sistemul de tuburi longitudinale ale R.B.; 6 – sarcolema fibrei musculare. Primele 4 elemente formează aşa-numita **componentă elastică în serie** (C.E.S.), iar ultimele două formează **componenta elastică în paralel.** Cum spuneam la început, modelul mecanic al muşchiului este reprezentat sub forma unui sistem format din 3 componente: componenta contractilă şi componentele elastice în serie şi paralel.

Pentru activitatea contractilă prezintă o deosebită importanţă C.E.S. Cînd se scurtează componenta contractilă, se exercită o acţiune de întindere a C.E.S., iar tensiunea dezvoltată este transmisă sarcinii externe (fig. 41 A, B). La începutul contracţiei se realizează o scurtare numai a materialului contractil, nedecelabilă la exterior. Cînd tensiunea dezvoltată astfel în C.E.S. devine egală cu greutatea sarcinii, muşchiul începe să se scurteze extern şi să ridice sarcina (fig. 41 C). În fig. 41 B contracţia este izometrică, iar în C devine izotonică.

Elasticitatea şi tonusul elastic prezintă o mare importanţă pentru funcţionarea muşchilor: micşorează inerţia iniţială a mişcărilor; împiedică ruperea muşchilor în timpul contracţiilor bruşte şi puternice; ameliorează randamentul muscular. Marey a arătat experimental că dacă un om e pus să tragă un obiect, el poate economisi peste 25% din energie, dacă înlocuieşte firul rigid de care e legat obiectul printr-un fir de elasticitate convenabilă.

TIPURI DE CONTRACŢII

Dacă un muşchi este stimulat prin intermediul nervului său motor (stimulare indirectă) sau prin excitarea directă a fibrelor sale, el se contractă. În orice contracţie rezultă producerea unei tensiuni ce, în funcţie de condiţiile în care lucrează muşchiul, este sau nu însoţită de scurtare.

Fick în secolul trecut a împărţit contracţiile muşchilor în 2 categorii: 1 – **contracţia izometrică** (lungime constantă) apare atunci cînd ambele capete ale muşchiului prezintă cîte o inserţie fixă sau, cînd greutatea pe care trebuie s-o ridice muşchiul, depăşeşte tensiunea maximă pe care o poate dezvolta. În acest caz lungimea muşchiului rămîne constantă, iar tensiunea creşte. Tensiunea realizată este folosită pentru a preîntîmpina o mişcare, pentru a sprijini un obiect etc. În felul acesta, muşchiul, prin tensiune, se opune unei forţe externe. Travaliul pe care îl realizează muşchiul, este un **travaliu static.** În acest mod lucrează, de exemplu, muşchii posturali (antigravitaţionali) sau muşchii maseteri în timpul masticaţiei, cînd mandibula este alipită de maxilar.

2 – **Contracţia izotonică** (tonusul constant) în care muşchiul realizează scurtarea sub tensiune constantă. După cum se observă în figura 42, în contracţia izotonică muşchiul are la un capăt punctul de inserţie fix, iar la capătul opus este ataşată o greutate. În timpul contracţiei muşchiul se scurtează fără a se modifica tensiunea, deoarece greutatea sarcinii ataşate rămîne aceeaşi. Contracţia izotonică reprezintă activitatea dinamică a muşchiului, în timpul căruia muşchiul realizează un lucru mecanic.

Există cîteva diferenţe majore între contracţia izometrică şi cea izotonică. În primul rînd, contracţia izometrică nu necesită multe glisări ale miofilamentelor,

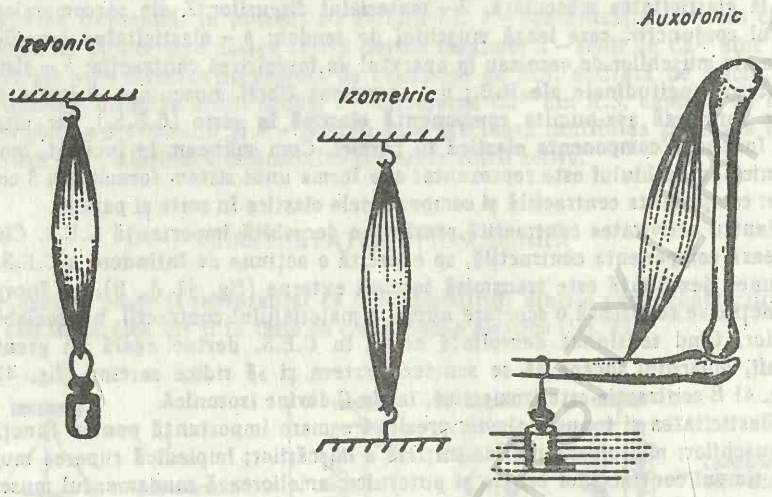


Fig. 42. Tipuri de contracţii musculare

unele faţă de altele. În al doilea rînd, în contracţii izotonice are loc deplasarea unei mase care presupune fenomenul inerţiei. Adică, greutatea sau alt obiect ce urmează a fi deplasat, trebuie să fie accelerat iniţial, iar, după atingerea vitezei de mişcare, mişcarea continuă prin inerţie. De aici deducem că o contracţie izotonică are o durată mai mare decît una izometrică. În al treilea rînd, contracţiile izotonice efectuează un lucru mecanic extern, fapt ce implică un consum energetic suplimentar.

După cum vom vedea în continuare, muşchiul, în timpul contracţiei integrate în motilitatea generală a corpului, trece printr-o primă fază izometrică, înainte de a intra în faza izotonică. Astfel, cînd o persoană ridică cu mîna o greutate oarecare, contracţia trece prin următoarele 3 faze: 1 – **Faza izometrică**, în timpul căreia tensiunea în muşchi creşte treptat, pînă în momentul în care tensiunea apărută depăşeşte greutatea obiectului. Bineînţeles, dacă obiectul este excesiv de greu, contracţia rămîne la acest stadiu. 2 – **Faza izotonică**. Odată depăşită, forţa oponentă, muşchiul începe să se scurteze, să realizeze un lucru mecanic. 3 – **Faza auxotonică**. Datorită modificării dispoziţiei pîrghiilor osoase, respectiv, modificarea braţelor forţei şi a rezistenţei, opoziţia, la scurtarea muşchiului, se modifică şi ea. În felul acesta apare o scurtare sub tensiune variabilă, adica contracţie auxotonică.

Secusa musculară

Cînd muşchiul este excitat o singură dată, el răspunde printr-o contracţie unică, contracţie elementară sau **secusă musculară**. În forma de contracţie izotonică ea ne apare înregistrată ca o scurtare tranzitorie a muşchiului, iar în condiţiile de înregistrare izometrică, ne apare sub forma unei creşteri tranzitorii a tensiunii.

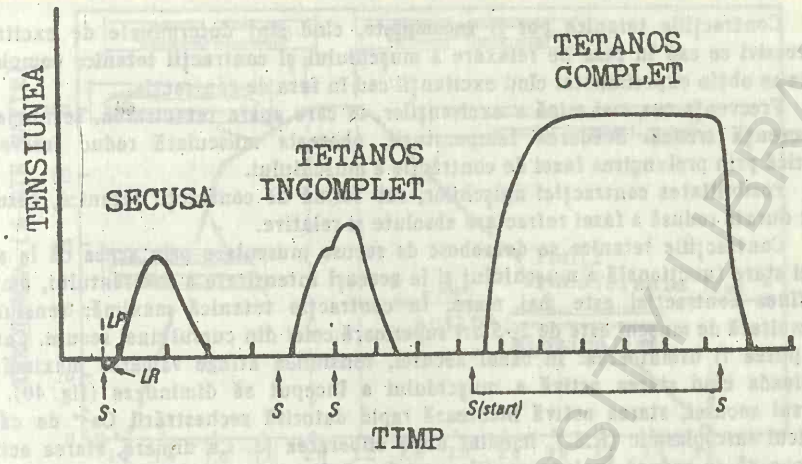


Fig. 43. Secusa, tetanos incomplet şi complet. LP – perioada latentă; LR – relaxarea latenţei; S – excitantul (După West)

Analiza secusei, înregistrată grafic, paralel cu înregistrarea momentului aplicării stimulului, a biopotenţialului şi a timpului, indică 3 perioade esenţiale ale secusei: perioada latentă, contracţia şi relaxarea (fig. 43). **Perioada latentă** este perioada de timp care se scurge din momentul aplicării excitantului şi începutul contracţiei. La mamifere durează circa 2–4 ms, fiind determinată de timpul necesar apariţiei potenţialului de acţiune, propagării lui de-a lungul sarcolemei şi a sistemului T, eliberării ionilor de Ca^{2+}, inclusiv formării complexelor actomiozinice, apariţiei stării active şi întinderii elementelor elastice în serie. În perioada latentă, muşchiul se relaxează uşor (**relaxarea latenţei**), care se observă cînd muşchiul a fost întins în prealabil. Relaxarea se datorează diminuării tensiunii reticulului sarcoplasmic, cauzată de modificarea permeabilităţii membranei sale, care precede eliberarea ionilor de Ca^{2+}.

Perioada de contracţie durează de la începutul liniei ascendente, înregistrată grafic şi pînă la punctul maxim al acesteia.

Perioada de relaxare durează, de regulă, mai mult decît perioada de scurtare. Durata secusei depinde de temperatura la care se lucrează şi de starea fiziologică a muşchiului.

Contracţiile tetanice

Contracţia muşchilor în organism are loc sub influenţa impulsurilor nervoase, care pleacă din S.N.C. în mod ritmic. În acest caz, intervalul dintre excitanţii succesivi este mai mic decît durata secusei musculare. Impulsul următor ajunge la nivelul muşchiului în momentul în care acesta se găseşte în contracţie, determinînd o continuare a contracţiei. Ca urmare, are loc o sumare a contracţiilor musculare, care se exteriorizează printr-o contracţie puternică şi de lungă durată, denumită contracţie tetanică.

Contracţiile tetanice pot fi **incomplete**, cînd sînt determinate de excitanţi succesivi ce cad în faza de relaxare a muşchiului şi **contracţii tetanice complete**, care se obţin experimental cînd excitanţii cad în faza de contracţie.

Frecvenţa cea mai mică a excitanţilor, la care apare tetanizarea, se numeşte **frecvenţă critică**. Scăderea temperaturii, oboseala musculară reduc frecvenţa critică prin prelungirea fazei de contracţie a muşchiului.

Posibilitatea contracţiei muşchilor, sub formă de contracţii tetanice, rezultă din durata redusă a fazei refractare absolute şi relative.

Contracţiile tetanice se deosebesc de secuse musculare prin aceea că la aceeaşi stare funcţională a muşchiului şi la aceeaşi intensitate a excitantului, amplitudinea contracţiei este mai mare. În contracţia tetanică maximă, tensiunea dezvoltată de muşchi este de 2–5 ori superioară celei din cursul unei secuse. Cauza ar putea fi următoarea: în cazul secusei, tensiunea atinge valoarea maximă în perioada cînd **starea activă** a muşchiului a început să diminueze (fig. 40). În cursul secusei, starea activă încetează rapid datorită sechestrării Ca^{2+} de către reticul sarcoplasmic (R.S.), imediat după eliberarea sa. Ca urmare, starea activă începe să se reducă înainte ca filamentele să fi avut timp să gliseze suficient, pentru a întinde componenta elastică în serie pînă la tensiunea maximă. Din această cauză, în cazul secusei, tensiunea pe care o generează sistemul contractil, nu se poate exterioriza la valoarea maximă. Dacă potenţialul de acţiune este urmat de un al doilea potenţial, înainte ca R.S. să fi sechestrat ionii de Ca^{2+}, concentraţia Ca^{2+} în citosol rămîne ridicată şi starea activă se prelungeşte. Pe fondul unei stări active prelungite, tensiunea izometrică continuă să crească în timp, pînă cînd tensiunea produsă prin scurtarea internă a componentelor contractile atinge valoarea maximă a punţilor, după care nu se mai pot desfăşura scurtări ulterioare ale componentelor contractile. În acest moment, în muşchi se dezvoltă tensiunea tetanică completă. Tetanosul înseamnă, deci, prelungirea stării active prin potenţialele de acţiune repetate. În funcţie de frecvenţa potenţialelor de acţiune se realizează diferite tensiuni tetanice pînă la valoarea maximă.

Relaţia dintre elongaţia iniţială şi forţa contracţiei

În timpul contracţiei, filamentele de actină sînt trase printre filamentele de miozină. Totuşi, măsura în care acest proces dezvoltă tensiune la nivelul tendonului şi gradul de scurtare, depinde de condiţiile în care se desfăşoară contracţia musculară. Cea mai mare influenţă asupra contracţiei o exercită lungimea pe care o are fibra musculară la startul contracţiei, deci gradul de întindere al muşchiului înainte de contracţie.

Cînd muşchiul este întins, are loc o alungire a sarcomerelor, prin alungirea benzilor I, lungimea benzilor A rămînînd constantă. Alături de elongarea elementelor contractile sînt întinse şi componentele elastice. Întinderea lor este foarte importantă pentru dinamica contracţiei musculare.

Relaţia dintre forţa de contracţie şi gradul de întindere al fibrei musculare poate fi explicată în bună parte prin aranjarea miofilamentelor în sarcomere (fig. 44).

În fig. 44 este indicată forţa dezvoltată de un muşchi în contracţie izometrică, în funcţie de lungimea sarcomerului. La întinderea maximă a sarcomerului (partea

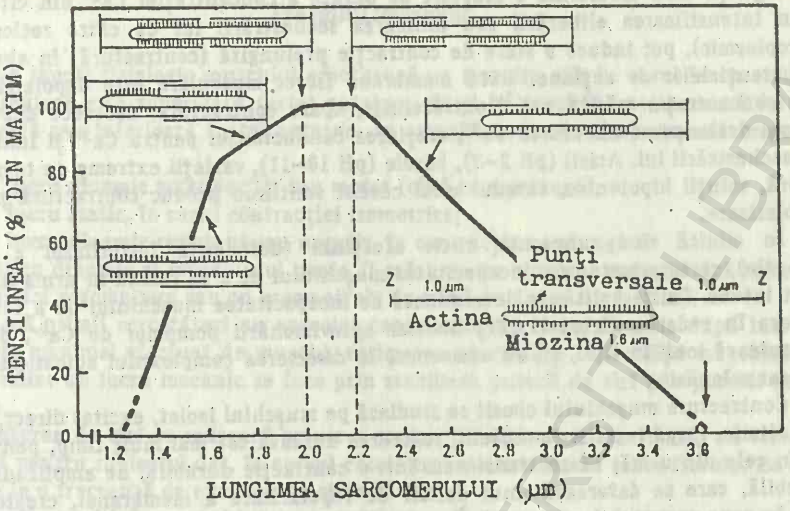


Fig. 44. Relația dintre lungimea mușchiului și tensiunea dezvoltată. Deasupra curbei tensiunii e indicată lungimea sarcomerului și gradul suprapunerii miofilamentelor de actină cu cele de miozină. Tensiunea maximă se obține la lungimea de 2–2,2 μm (West)

dreaptă a figurii) miofilamentele nu se suprapun, nu formează complexe actomiozinice între ele și, deci, nu se poate dezvolta tensiunea contractilă. Imprimînd mușchiului o întindere mai redusă, crește suprapunerea miofilamentelor și, ca urmare, crește și forța contractilă dezvoltată. Forța contractilă optimă se obține atunci cînd punțile pot fi formate pe întreaga lungime a filamentului de miozină (lungimea sarcomerului de 2–2,2 μm).

La lungimi ale mușchiului mai mici decît lungimea de repaus (partea stîngă din fig. 44), forța de contracție scade rapid, deoarece filamentele de actină întrepătrund în așa măsură printre cele de miozină, încît la un moment dat se suprapun cu filamentele de actină din partea opusă, moment ce face ca numărul zonelor active de pe filamentul de actină, care interacționează cu miozina, să scadă. Deci, relația dintre forța contractilă și gradul de întindere a mușchiului, poate fi explicat cantitativ prin numărul punctelor active de pe actină, ce interacționează cu miozina.

Mult timp, relația dintre tensiunea dezvoltată și lungimea inițială a mușchiului, a fost explicată numai pe baza interacțiunii actinei cu miozina. Cercetările recente arată că în acest proces un rol dominant revine ionilor de Ca^{2+}, a căror eliberare din R.S. este dependentă de lungimea mușchiului.

Contractura. Rigiditatea musculară

Pe lîngă formele de contracție descrise, există mecanisme de scurtare a mușchiului, provocate de o depolarizare durabilă a membranei, care nu se propagă și care este stabilă și de lungă durată. Contracția în acest caz este lentă și de durată, fiind denumită, în cazul cînd e reversibilă, **contractură**, iar atunci cînd este ireversibilă – **rigiditate musculară.**

Agenţii care determină o creştere de durată a concentraţiei Ca^{2+} din citosol (prin intensificarea eliberării sau inhibarea sechestrării lui de către reticulul sarcoplasmic), pot induce o stare de contracţie prelungită (contractură) în absenţa potenţialelor de acţiune. Dacă membrana fibrei musculare este depolarizată prin concentraţia mărită a K^{2+} extracelular, apare contractura, deoarece depolarizarea declanşează eliberarea Ca^{2+}, creşterea conductanţei pentru Ca^{2+} şi inhibarea sechestrării lui. Acizii (pH 2–3), bazele (pH 10–11), variaţii extreme de temperatură, soluţii hipotonice, catodul unui curent continuu produc contractură prin depolarizare.

În clinică sînt cunoscute unele afecţiuni (deficienţa fosforilazei a lui McArdle), caracterizate prin incapacitatea muşchiului de a se relaxa în urma unui efort intens. Cauza bolii este determinată de incapacitatea muşchiului de a folosi glucoza în vederea sintezei ATP, necesar aprovizionării pompelor de Ca^{2+}, care acumulează ionii în R.S., şi, de asemenea, în disocierea complexului actomiozinic necesar relaxării.

Contractura muşchiului obosit se studiază pe muşchiul izolat, excitat direct, în mod ritmic. După instalarea oboselii, relaxarea durează tot mai mult timp, pentru ca, în cele din urmă, să se transforme într-o contracţie durabilă, de amplitudine variabilă, care se datorează unui deficit de repolarizare a membranei, creşterii Ca^{2+} în zona aparatului contractil şi acumulării ionilor de H^{+} (acid lactic, piruvic etc.).

Rigiditatea se caracterizează prin pierderea extensibilităţii normale. Este ireversibilă, fiind produsă de scăderea concentraţiei ATP-ului. Dacă rezervele de ATP se consumă printr-un efort fizic premergător morţii, apare brusc rigiditatea cadaverică.

Tonusul muscular

Prin tonus se înţelege starea de uşoară contracţie a muşchiului aflat în repaus. El se datorează excitării cu frecvenţă relativ joasă (5 Hz) a unui număr redus de unităţi motorii care se înlocuiesc reciproc. Toţi muşchii din corp posedă un anume tonus. El este menţinut de sistemul somatomotor. Semnalele care excită motoneuronii, sosesc atît de la etajele nervoase superioare (v. Rigiditatea de decerebrare), cît şi de la nivelul fusurilor neuromusculare. De aceea secţionarea rădăcinilor posterioare, prin care se blochează conducerea impulsurilor de la fusurile neuromusculare, poate determina atonia musculară. Chiar într-un membru relaxat nervul motor este activat cu o frecvenţă joasă, contribuind la menţinerea unui anume grad de tonus muscular. Distrugerea motoneuronilor alfa din coarnele anterioare ale măduvei spinării produce paralizie flască, ca urmare a pierderii tonusului muscular. În somn, tonusul scade, iar la moarte dispare definitiv.

Tonusul muscular este implicat în primul rînd în menţinerea posturii. Chiar în momentul cînd sîntem complet relaxaţi, membrele noastre nu sînt complet pasive, ci determină o anumită atitudine. Postura pe care o adoptă organismul este determinată de gradul tonusului diferitelor grupe musculare.

Tonusul muscular joacă, de asemenea, un rol important în termoreglare. Modificînd tonusul muscular, organismul poate modifica intensitatea termogenezei. Reglarea tonusului muscular va fi tratată la capitolul Sistemul nervos.

Travaliul muscular

Sub raport fiziologic mușchiul efectuează un travaliu atît în cazul în care forța musculară este superioară forței externe, cît și în cazul în care această forță este egală sau inferioară forței externe. În cazurile indicate el efectuează respectiv:

– **lucru dinamic activ** pozitiv sau motor (cînd se scurtează);

– **lucru static,** în cazul contracției izometrice;

– **lucru dinamic rezistent sau negativ,** în contracția cu alungire.

Lucru dinamic al mușchiului poate fi măsurat cu ajutorul ergografului Mosso, a bicicletei ergometrice sau cu ergometrele de mînă (v. Lucrări practice).

Dacă primii cercetători au apreciat capacitatea de lucru dinamic după lucrul mecanic maximal efectuat de mușchi, estimarea adecvată a capacității mușchiului de a realiza un lucru mecanic se face prin stabilirea puterii de vîrf și a puterii sale critice.

Puterea de vîrf se măsoară printr-o contracție dinamică maximală, cu viteza optimă pentru subiectul dat, în cursul căreia trebuie tetanizate toate fibrele. Ea se obține la o frecvență de excitare de circa 50 Hz.

Puterea critică a mușchiului se stabilește prin tatonare, efectuînd o serie de probe dinamice față de încărcături variabile. Puterea de lucru cea mai ridicată, care poate fi menținută timp de mai multe ore, exprimă puterea critică. Ea depinde de încărcătura mușchiului, de amplitudinea contracției și de frecvența mișcărilor. Puterea critică a unui mușchi reprezintă mai puțin de 1/10 din valoarea puterii de vîrf. Mușchiul diafragm, care nu obosește niciodată, funcționează sub limita puterii critice.

Un alergător, care efectuează un efort muscular maximal, consumă anaerob din depozitele de compuși macroergici, energia necesară pentru efectuarea primelor 30–40 m. Pe seama glicolizei anaerobe, se menține capacitatea de efort pentru încă 20–30 s; iar oxigenul legat de hemoglobină și mioglobină acoperă o activitate maximală de încă 10–30 s. Deci, rezervele musculare locale, în lipsa oricărui alt aport circulator, pot acoperi energetic o activitate musculară rapidă maximală timp de 30–60 s. În acest interval de timp se acumulează cataboliți în sîngele ce pleacă de la mușchi, care prin mecanisme locale și pe cale reflexă intensifică circulația și respirația, ceea ce duce la mărirea aportului de oxigen. Astfel, consumul de O_2, care în repaus este de 250 ml/minut, crește de 15 ori. La încetarea unui asemenea efort maximal, apare **datoria de oxigen.** Ea reprezintă plusul de oxigen consumat după încetarea lucrului mecanic, pînă se ajunge la valoarea de repaus. Durează o perioadă îndelungată (10–16 minute), scăzînd progresiv. Oxigenul reținut în această perioadă este utilizat pentru metabolizarea cataboliților anaerobi, rezultați din travaliul muscular și pentru refacerea rezervelor de compuși macroergici.

Oboseala musculară

Oboseala se definește ca o diminuare a activității unui sistem viu, în cazul dat al mușchiului, reversibilă prin repaus. Ea apare în cazul în care mușchiul lucrează la un nivel superior regimului critic de activitate.

Se manifestă prin diminuarea progresivă a forței maximale de contracție (**mecanic**), prin scăderea amplitudinii EMG (**electric**), prin difuzia contracției și la

alte grupe musculare, mai ales la mușchii feței, diminuarea preciziei mișcărilor și prin tremurături (nervos), scăderea randamentului (energetic). În cazul secuselor musculare succesive, înregistrate experimental, se observă o creștere a perioadei latente, scăderea amplitudinii contracției, mărirea duratei secusei, îndeosebi pe seama alungirii relaxării, în cele din urmă putînd apare contractura.

În privința mecanismului apariției oboselii musculare în contracții voluntare, nu există o concepție unanim admisă. Există numeroase dovezi, care pledează în favoarea mecanismului periferic al oboselii: acumularea produșilor de catabolism, în special, al acidului lactic, epuizarea materialului energetic și deficitul de O_2. În contracțiile voluntare se pare că oboseala cuprinde inițial celula nervoasă, sinapsa neuromusculară, iar în final sistemul contractil. Nervul se consideră practic infatigabil.

Un remediu favorabil împotriva oboselii îl constituie repausul. În această ordine de idei o mare importanță prezintă modul de organizare a odihnei. După cum a demonstrat Secenov, dacă în timpul repausului se execută un travaliu moderat cu celelalte grupe musculare – **repaus activ** –, atunci refacerea musculară se realizează mult mai repede. Fenomenul se explică prin inervația reciprocă a mușchilor antagoniști: prin intrarea în activitate a unor grupe musculare, are loc inhibarea motoneuronilor, ce comandă alte grupe musculare. În timpul inhibiției, care reprezintă un proces activ, se intensifică potențialul de lucru al celulelor nervoase.

Unitatea motorie. Electromiografia

Numărul fibrelor nervoase motorii, ce inervează un mușchi, este inferior numărului fibrelor musculare. La nivelul mușchiului, fibra nervoasă se ramifică și inervează un număr variabil de fibre musculare (în medie circa 150 fibre musculare). Totalitatea fibrelor musculare, inervate de aceeași fibră motorie, formează o **unitate motorie**. Fibrele musculare din cadrul aceleiași unități motorii, prezintă aceeași excitabilitate, deci se contractă simultan.

Mărimea unității motorii diferă (fig. 45). În general, mușchii care controlează mișcări fine și ajustate, cum sînt mușchii globului ocular, ai laringelui, faringelui, au un număr mai redus de fibre musculare în cadrul fiecărei unități motorii (2–10 fibre). La mușchiul gastrocnemian al omului, unitatea motorie conține însă vreo 2 000 fibre musculare.

Printre fibrele musculare ale unei unități motorii, pot fi răspîndite și fibre musculare ale altor unități motorii. Toate acestea influențează caracterul activității electrice, înregistrate pe o zonă musculară.

Impulsurile excitatorii ale unităților motorii pot fi înregistrate cu ajutorul electromiografelor, graficul purtînd numele de **electromiogramă (EMG)**. EMG reprezintă înregistrarea extracelulară a potențialului muscular. Electrozii de derivare sînt plasați pe piele, deasupra mușchiului (**electromiogramă globală**), sau sînt introduși în interiorul mușchiului (**electromiograma elementară**). În fig. 46 este reprezentată EMG în funcție de gradul de contracție musculară. Mușchiul în repaus nu prezintă activitate electrică. Într-o contracție voluntară slabă apar potențialele de acțiune ale unei singure unități motorii. Traseul respectiv se numește **traseu simplu**. Amplitudinea potențialului unității motorii este de 300–500 mV, iar durata de 14–16 ms, fiind mai mare dacă unitatea este alcătuită

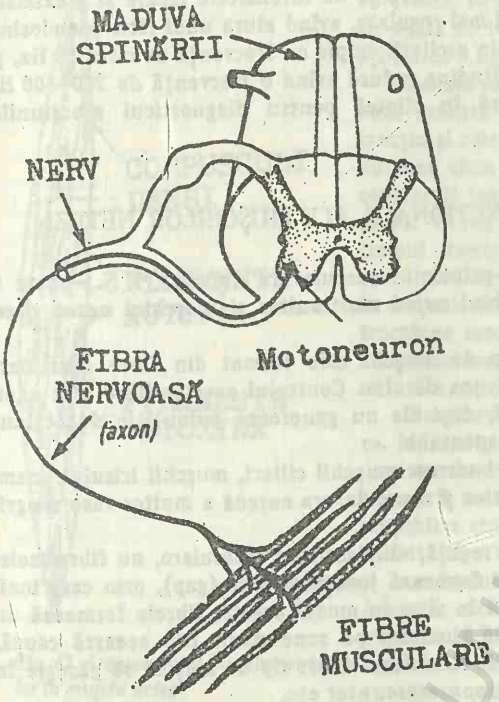


Fig. 45. Unitatea motorie

din mai multe fibre, deoarece contracţia fibrelor din cadrul unităţii motorii nu se produce în acelaşi timp. Forma potenţialului este di- şi polifazică, iar frecvenţa lui de 4–12 Hz. Forma potenţialului depinde de mărimea unităţii motorii, forma electrodului, distanţa electrodului de unitatea motorie.

Pe măsură ce muşchiul se contractă mai puternic, pe EMG se observă creşterea frecvenţei biopotenţialelor unităţii motorii în activitate, dar şi apariţia altor potenţiale de acţiune mai puţin ample, din cauză că provin de la unităţi ceva mai depărtate de vîrful electrodului. În contracţia izometrică de intensitatea medie se înregistrează descărcări cu frecvenţă de 20–30 Hz – **traseu intermediar** –, iar contracţia maximă produce descărcări cu frecvenţă de 20–50 Hz – **traseu de interferenţă.**

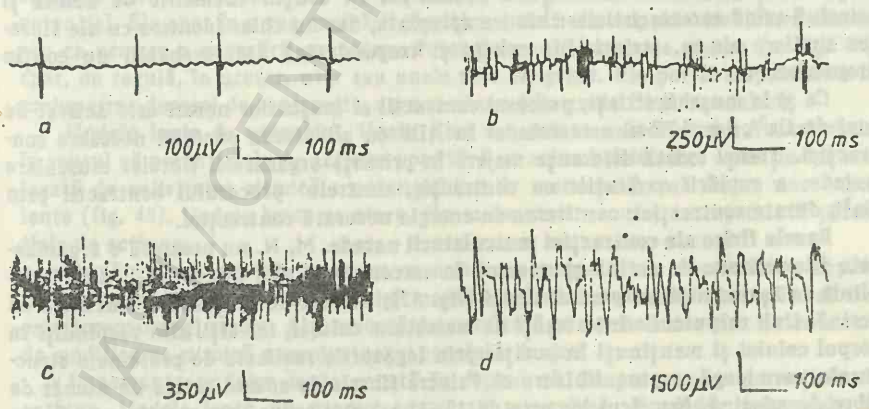


Fig. 46. EMG elementară: a – traseu simplu; b – traseu intermediar; c – traseu de interferenţă; d – ritm Piper (Din Asgian)

În electromiografia globală, la contracţiile de intensitate medie şi maximală, oscilaţiile electrice devin ample şi mai regulate, avînd alura unui ritm pseudosinusoidal (ritmul lui Piper), format din oscilaţii ample cu frecvenţă de circa 50 Hz, pe care se suprapun croşete de amplitudine redusă avînd o frecvenţă de 200–500 Hz.

Electromiografia se utilizează în clinică pentru diagnosticul afecţiunilor neuromusculare.

PARTICULARITĂŢILE FUNCŢIONALE ALE MUŞCHILOR NETEZI

Tipuri de muşchi netezi. În principiu musculatura netedă (M. N.) poate fi divizată în 2 tipuri majore: **muşchiul neted multiunitar** şi **muşchiul neted visceral** (v. fig. 30).

M. N. multiunitar. Acest tip de muşchi este format din fibre musculare netede, care lucrează independent una de alta. Controlul acestor fibre este exercitat, de regulă, pe cale nervoasă, deşi ele nu generează potenţiale de acţiune şi, foarte rar, manifestă contracţii spontane.

Exemple de M. N. multiunitari servesc muşchii ciliari, muşchii irisului, membrana nictitantă, muşchiul piloerector şi musculatura netedă a multor vase sangvine mari.

M. N. visceral este format, de regulă, din fascicule musculare, nu fibre izolate, iar membranele celulelor vecine formează **joncţiuni laxe** (gap), prin care ionii pot trece cu uşurinţă dintr-o celulă în alta. În modul acesta, fibrele formează un **sinciţiu funcţional**, ce se contractă simultan pe zone mari. Din această cauză, M. N. visceral se numeşte uneori **M. N. unitar.** Acest tip de muşchi se găseşte în tunicile intestinului, canalelor biliare, uretere, uter etc.

Potenţialele de acţiune dintr-o zonă excitată sînt conduse la fibrele vecine, prin **conducere electrică.** Cu alte cuvinte, potenţialul de acţiune, generat într-o zonă musculară, excită electric fibrele adiacente, fără a secreta un mediator chimic; curentul electric deplasîndu-se prin joncţiunile strînse de la o celulă la alta, ca şi cum între fibrele musculare vecine n-ar exista membrane celulare.

Procesul contractil în muşchii netezi. M. N. conţin filamente de **actină** şi **miozină** avînd caracteristicile chimice apropiate, dar nu chiar identice cu ale fibrelor similare ale m. striaţi. Ele conţin şi **tropomiozină** dar, probabil, **nu conţin troponină.**

Ca şi la muşchii striaţi, procesul contractil al muşchilor netezi este activat de ioni de Ca^{2+}, iar ATP-ul este scindat în ADP cu eliberarea energiei necesare contracţiei. Totuşi există diferenţe majore în privinţa organizării fibrelor musculare netede, a cuplării excitaţiei cu contracţia; controlul procesului contractil prin Ca^{2+}; durata contracţiei; cantitatea de energie necesară contracţiei.

Bazele fizice ale contracţiei musculaturii netede. M. N. nu prezintă o organizare a filamentelor de actină şi miozină în sarcomere. Rolul discurilor Z este îndeplinit de aşa-numiţii **corpusculi denşi** (fig. 47), de care se ataşează filamentele de actină. Unii corpusculi sînt ataşaţi de membrana celulei, iar alţii sînt răspîndiţi în corpul celulei şi menţinuţi în poziţie prin legăturile realizate de proteinele structurale, care leagă corpusculii între ei. Printre fibrele de actină există un număr de fibre de miozină. Numărul lor este de 12–15 ori mai redus, comparativ cu cele de actină. Cu toate că numărul filamentelor de miozină este redus, în urma cuplării

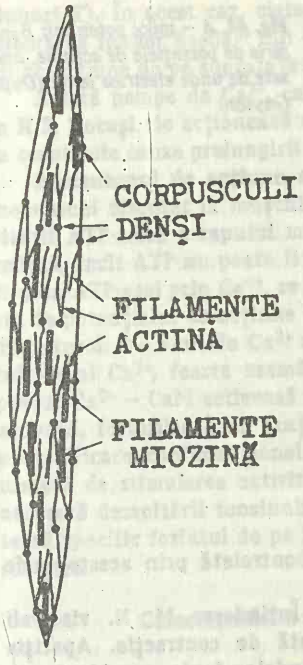


Fig. 47. Aranjamentul miofilamentelor în mușchi netezi

cu actina, se poate dezvolta o tensiune aproximativ egală cu tensiunea dezvoltată de mușchii striați (circa 3 kg/cm^2 grosime).

Durata mare a contracției și relaxării. Perioada latentă este de circa 50–100 ms, iar contracția și relaxarea – de circa 1–3 s (la m. striați durează circa 0,1 s). Totuși, există m. netezi cu contracții foarte rapide (0,2 s), după cum există și M. N. cu contracții foarte lente (30 s). În timpul contracției musculare, care se desfășoară prin mecanismul „mers de-a lungul", descris la mușchii striați, frecvența apariției forțelor de tracțiune este de 1/10–1/100. Se pare că această activitate lentă rezultă din activitatea ATP-azică redusă a capului miozinei.

Necesarul energetic al contracțiilor susținute. Măsurătorile au arătat că pentru dezvoltarea unei tensiuni egale cu cea a mușchilor striați este necesară numai 1/12–1/25 din energia necesară mușchilor striați. Aceasta se datorează, probabil, activității ATP-azice reduse a capului miozinei și numărului mic de miofilamente de miozină. Această economie de energie este deosebit de importantă pentru funcționarea globală a organismului, avînd în vedere contracțiile tonice aproape continue ale unor organe ca intestinul, vezica urinară, vezica biliară și alte viscere.

Potențialul de membrană. Valorile potențialului de membrană diferă de la un mușchi la altul și în funcție de condițiile în care se află mușchiul respectiv. În general, valorile potențialului de membrană sînt cuprinse între –40 – 60 mV.

La M. N. multiunitar, potențialul de acțiune nu apare. La M. N. viscerali există 2 forme de potențiale de acțiune: 1 – sub formă de **platou** și 2 – **spike** potențial. Ele apar în urma excitării electrice, prin hormoni, prin mediatori chimici sau ca urmare a generării spontane. Potențiale sub forma de platou (v. fig. 47), apar, de regulă, în ureter, uter sau unele vase sangvine. Ele pot fi responsabile de prelungirea duratei de contracție, care se observă în unele fibre musculare.

Undele lente de potențial. Unele fibre musculare netede sînt autoexcitabile, în sensul că potențialele de acțiune apar fără un stimul extrinsec. Apariția lor este legată de activitatea ritmică a potențialului de membrană, sub forma unor unde lente (fig. 48). Undele lente ca atare, din cauze necunoscute, nu reprezintă potențiale de acțiune.

După unii autori, ele ar apare ca urmare a creșterii sau diminuării pompării ionilor de Na^+ din interiorul celulei: potențialul devine negativ cînd efluxul Na^+ este accentuat, și invers. Alți cercetători confirmă că aceste unde sînt determinate de modificarea ritmică a conductanței canalelor ionice.

Importanța undelor lente constă în faptul că ele pot genera potențiale de acțiune. Undele lente nu produc contracții musculare, ci produc potențiale de acțiune, care la rîndul lor, induc contracția mușchilor. Din această cauză, undele lente se mai numesc **unde pacemaker** (persoana care imprimă ritmul). De exemplu,

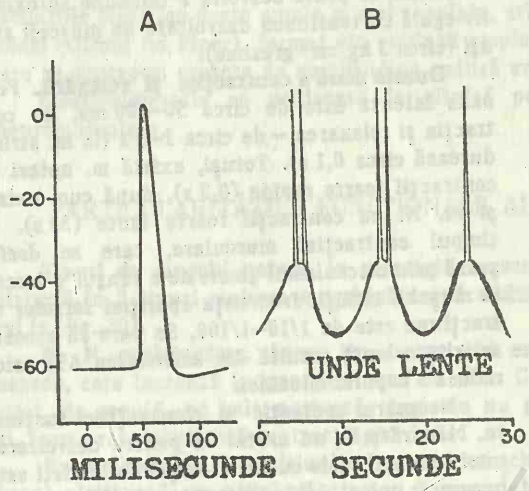


Fig. 48. A — spike potențial; B — o serie de potențiale de acțiune, cauzate de unde electrice lente (După Guyton).

activitatea ritmică a contracțiilor intestinului este controlată prin aceste unde lente.

Excitarea musculaturii netede prin întindere. Întinderea M. N. viscerali determină generarea potențialelor de acțiune urmată de contracție. Apariția potențialelor de acțiune reprezintă o rezultantă a undelor lente, combinate cu scăderea diferenței de potențial produsă de întindere. Acest mod de comportare prezintă o deosebită importanță în funcționarea mușchilor netezi viscerali, permițînd organelor cavitare care au fost întinse din cauza conținutului lor de a se contracta și a rezista la tracțiune. De exemplu, distensia intestinului, prin conținutul său, generează o undă peristaltică care împinge conținutul din zona tensionată.

Depolarizarea mușchilor netezi multiunitari. M. N. multiunitari se contractă, de regulă, în urma unor stimuli nervoși. Terminația nervoasă secretă acetilcolină sau noradrenalină, care determină depolarizarea membranei și contracția musculară, dar nu provoacă potențiale de acțiune. Cauza acestui fenomen constă în faptul că fibra musculară netedă este prea mică pentru a putea genera potențiale de acțiune (pentru a apare potențialul de acțiune autopropagabil, trebuie să se depolarizeze simultan circa 30–40 fibre musculare). Totuși, depolarizarea locală, care apare în urma secreției mediatorului, se propagă electrotonic de-a lungul întregii fibre musculare și determină contracția.

Cuplarea excitației cu contracția. Rolul ionilor de Ca^{2+}

Ca și la mușchii striați, la mușchii netezi activarea procesului contractil este realizată de ioni de Ca^{2+}. Sursa calciului e aproape în totalitate din mediul extracelular, deoarece reticulul sarcoplasmic (R.S.) este slab dezvoltat. Influxul extracelular de Ca^{2+}, care contribuie în același timp la generarea potențialelor de acțiune, ajunge în preajma miofilamentelor și activează procesul contractil. Unii mușchi netezi au un R.S. slab dezvoltat, dar nu au un sistem transvers de tuburi

(tuburi T). În acest caz, cisternele R.S. vin în contact cu membrana celulei, iar eliberarea ionilor de Ca^{2+} din cisternele R.S. este determinată direct de potențialul de acțiune de pe suprafața fibrei musculare.

Există pompe de Ca^{2+}, care pompează acești ioni în mediul extracelular sau în R.S. Totuși ele acționează mult mai lent ca pompele din mușchii striați. Aceasta constituie cauza prelungirii contracției musculare.

Mecanismul de acțiune al calciului. Mușchiul neted nu prezintă complexul troponinei discutat la mușchii striați. Ca^{2+} inițiază contracția prin mărirea activității ATP-azice a capului miozinei. În lipsa Ca^{2+}, activitatea ATP-azică e foarte redusă, încît ATP nu poate fi scindat, iar procesul contractil nu poate avea loc. Activarea ATP-azei prin Ca^{++}, se produce în felul următor: 1 – influxul de calciu, cauzat de potențialul de acțiune sau alt stimul determină creșterea concentrației Ca^{2+} din citosol. 2 – ionii de Ca^{2+} se combină cu **calmodulina** (CaM), un receptor intracelular al Ca^{2+}, foarte asemănător cu troponina C din mușchii striați. 3 – complexul Ca^{2+} – CaM activează **kinaza lanțului ușor al miozinei (MLCK)**. 4 – MLCK activată, fosforilează un lanț ușor din capul miozinei (LC_{20}), care 5 – determină o modificare conformațională a miozinei, permițînd o interferență cu actină, urmată de stimularea activității ATP-azei. Hidroliza ATP-ului generează energia necesară dezvoltării tensiunii și contractilității. Există o **fosfatază**, care îndepărtează specific fosfatul de pe lanțul ușor al miozinei (LC_{20}), ceea ce schimbă sensul reacției.

Caracteristicile mecanice ale contracției mușchilor netezi

Tonusul mușchilor netezi. M. N. pot menține o contracție tonică de lungă durată. De exemplu, arteriolele sînt menținute într-o stare de contracție tonică în tot cursul vieții.

Contracțiile tonice pot rezulta din: 1 – sumarea contracțiilor mușchilor striați (fiecare contracție separată, fiind generată de un potențial de acțiune separat); 2 – majoritatea contracțiilor tonice rezultă în urma excitării prelungite (produsă, de regulă, de factori circulatori locali sau de hormoni) a fibrelor musculare netede, fără apariția potențialelor de acțiune. De exemplu, contracția prelungită a vaselor sangvine, fără medierea potențialelor de acțiune, este produsă de angiotensină, vasopresină sau noradrenalină, avînd un rol deosebit de important în reglarea de lungă durată a presiunii arteriale.

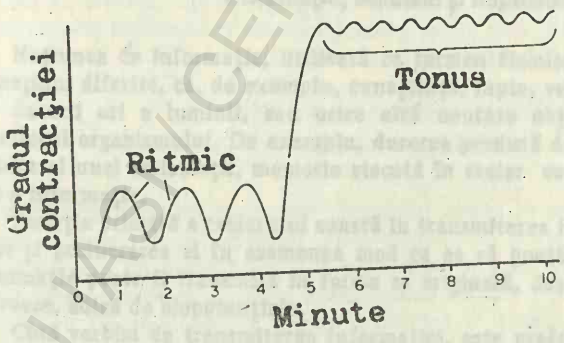


Fig. 49. Înregistrarea contracțiilor ritmice și tonice la m. netezi (După Guyton)

În fig. 49 este redată o contracție tonică, peste care sînt suprapuse contracții ritmice produse din cauza: 1 – descărcării simultane a nervilor sau 2 – a undelor pacemaker ritmice, care excită periodic mușchii netezi.

Gradul de scurtare a mușchilor netezi

O caracteristică a fibrelor netede constă în posibilitatea lor de a se scurta considerabil față de fibrele striate. Fibrele striate se pot scurta cu 25–35% din lungimea lor, în timp ce fibrele netede pot ajunge la 1/2–1/4 din lungimea lor de întindere. Aceasta permite musculaturii netede din organele cavitare (intestin, vezica urinară, vasul sangvin etc.) de a-și modifica diametrul organelor respective de la valori aproape nule la valori foarte mari.

Plasticitatea mușchilor netezi. O caracteristică importantă a mușchilor netezi constă în capacitatea lor de a modifica lungimea fără modificări mari ale tensiunii. Fenomenul poartă denumirea de **plasticitate (stres–relaxare).** Acest fenomen este determinat de aranjarea liberă a filamentelor de actină și miozină. Astfel, dacă se întinde un mușchi neted, după o perioadă de timp, filamentele mușchiului întins își rearanjează legăturile, permițînd ca procesul de glisare să se desfășoare treptat și, în felul acesta, tensiunea revine la valoarea inițială. Dacă însă un mușchi alungit se scurtează brusc, pentru moment, toată tensiunea dispare. Totuși după una sau mai multe minute, tensiunea (datorită glisării lente a filamentelor) revine.

Dacă aplicăm această proprietate a musculaturii netede la organele cavitare (vezica urinară, stomacul etc.), putem înțelege particularitățile de acomodare a volumului organului la cantitatea de material ce pătrunde în el, fără a modifica mult presiunea internă și fără a crea senzații neplăcute de presiune.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PARTEA A TREIA

SISTEMUL NERVOS ŞI ANALIZATORII

Sistemul nervos (SN), împreuna cu sistemul endocrin, realizează controlul funcţiilor organismului. De fapt, SN controlează funcţiile rapide, adică contracţia musculară, modificările rapide de la nivelul viscerelor şi chiar rata de secreţie a unor glande endocrine. Sistemul endocrin reglează cu precădere funcţiile metabolice.

SN este unic în privinţa complexităţii actelor de control, pe care le poate efectua. El poate primi o multitudine de informaţii de la receptorii situaţi în diverse zone corporale, pe care le integrează, determinînd caracterul reacţiilor motoare ale organismului.

Capitolul V

Transmiterea şi prelucrarea informaţiei în sistemul nervos central şi periferic

Informaţie, semnale şi impulsuri

Noţiunea de informaţie, utilizată ca termen fiziologic presupune o varietate de noţiuni diferite, ca, de exemplu, cunoştinţe, fapte, valori cantitative, intensitatea durerii ori a luminii, sau orice altă noutate obţinută din interiorul sau exteriorul organismului. De exemplu, durerea produsă de o înţepătură, gradul de îndoire al unei articulaţii, memoria stocată în creier constituie, fiecare în parte, cîte o informaţie.

Funcţia primară a creierului constă în transmiterea informaţiei dintr-un loc în altul şi prelucrarea ei în asemenea mod ca ea să poată folosi cît mai avantajos. Informaţia poate fi transmisă în forma sa originală, doar sub formă de impulsuri nervoase, adică de biopotenţiale.

Cînd vorbim de transmiterea informaţiei, este preferabil în locul noţiunii de impuls, termenul semnal, adică totalitatea impulsurilor de un anume tip. De

exemplu, dacă se aplică o presiune pe o zonă vastă a tegumentului, impulsurile sînt transmise printr-un mare număr de fibre nervoase paralele, iar în modelul („pattern-ul") impulsurile transmise de toate aceste fibre constituie un semnal. În acest sens vorbim de semnale optice, acustice, somestezice etc.

Transmiterea semnalelor prin tractusurile nervoase

Intensitatea semnalelor. Un semnal nu se poate transmite aproape niciodată printr-o singură fibră nervoasă, ci, de regulă, prin mai multe, care formează împreună un nerv sau un tractus nervos.

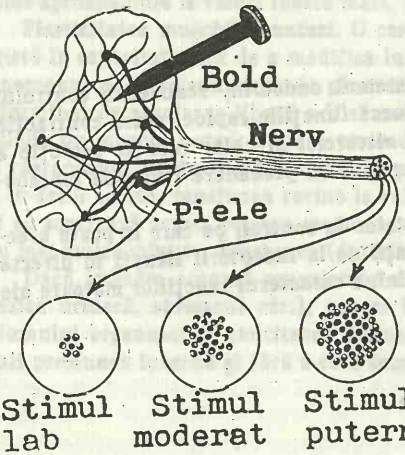


Fig. 50. Modul de excitare a fibrei nervoase într-un nerv senzitiv

În fig. 50 este reprezentat un nerv senzitiv care inervează un segment al corpului. La periferie, fiecare fibră se divide şi se întinde pe o suprafaţă mare, cu diametrul de 5 cm, numită **cîmp receptor.** Densitatea cea mai mare de terminaţii nervoase a fiecărei fibre, se află în centrul ariei şi scade progresiv spre periferie.

Dacă acţionăm asupra cîmpului receptor cu un stimul de intensitate diferită (un bold), numărul de fibre care se excită puternic, se află în raport direct proporţional cu intensitatea excitantului. Semnalul difuzează asupra unui număr tot mai mare de fibre. Deci, o modalitate prin care se transmite SN intensitatea stimulilor, constă în folosirea unui număr tot mai mare de fibre. Fenomenul poartă denumirea de **sumare spaţială.**

Al doilea procedeu prin care sînt transmise semnalele de intensitate diferită, constă în frecvenţa impulsurilor nervoase conduse de fiecare fibră în parte. Acest fenomen se desfăşoară paralel cu creşterea numărului de fibre excitate. Procesul se numeşte **sumare temporară,** lucru ce denotă că într-un anume interval de timp, numărul impulsurilor conduse este direct proporţional cu intensitatea stimulului. Sumare temporară şi spaţială vom regăsi şi la nivelul SNC.

Conducerea şi prelucrarea semnalelor în reţelele neuronale

SNC este format din sute de reţele (agregate) neuronale separate, dintre care unele sînt foarte mici, iar altele sînt foarte mari. De exemplu, întreaga scoarţă cerebrală poate fi considerată ca o singură reţea neuronală mare. Ea conţine atît fibre aferente cît şi eferente, prin care se realizează legătura cu zonele encefalice specifice sau cu periferia corpului. În interiorul reţelei neuronale există un mare număr de fibre nervoase scurte, prin intermediul cărora se realizează în cadrul reţelei iradierea pe orizontală a impulsurilor de la neuron la neuron.

Drept rețea neuronală pot fi considerați diferiți nuclei specifici din cerebel: trunchiul cerebral, substanța cenușie din coarnele posterioare sau anterioare ale măduvei spinării. Fiecare rețea neuronală prezintă o organizare caracteristică proprie, ceea ce îi conferă posibilitatea de prelucrare a informației în stil propriu. Fiecare rețea neuronală prezintă însă și multe asemănări funcționale.

Retransmiterea semnalelor prin rețele neuronale

Organizarea neuronilor pentru retransmiterea semnalelor. În fig. 51 este reprezentat schematic modul de organizare a unei rețele neuronale. Fiecare fibră aferentă (partea stîngă fig. 51) se poate divide de cîteva sute de ori sinapsînd cu corpurile sau dendritele neuronale pe o zonă întinsă a rețelei neuronale. Zona pe care sinapsează terminațiile nervoase ale unei singure fibre nervoase din cadrul nervului se numește **cîmp de excitare.** Majoritatea terminațiilor presinaptice ale fiecărei fibre aferente se află în centrul cîmpului de excitare, scăzînd progresiv spre periferie.

Excitanți liminali și subliminali. Facilitarea

După cum s-a arătat la fiziologia sinapselor, potențialul de acțiune în neuronul postsinaptic nu apare niciodată în urma descărcării unui singur buton presinaptic, ci în urma descărcării simultane sau succesive, dar rapide a unui mare număr de butoni terminali.

Să presupunem că pentru a atinge pragul de excitare e necesară descărcarea simultană a 6 butoni presinaptici. După cum se observă în fig. 51, fibra 1 prezintă 10 butoni pe neuronul a, 2 pe neuronul b și 3 butoni terminali pe neuronul

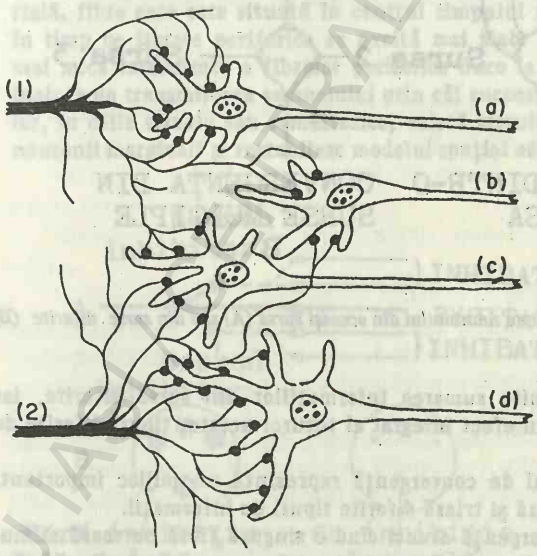


Fig. 51. Organizarea rețelei neuronale (După Guyton)

c. Valoarea de prag se obţine numai în cazul neuronului a. Excitarea fibrei 1 nu determină excitarea neuronilor b şi c, deoarece stimulul este subliminal, în schimb determină o **facilitare**, adică îl face mai excitabil la acţiunea impulsurilor sosite din alte surse. Neuronul, în acest caz, este facilitat.

Stimulii subliminali din surse diferite, care converg spre acelaşi neuron, se pot **suma** la nivelul neuronului, devenind stimuli liminali. Astfel, dacă în exemplul de mai sus excităm simultan fibrele 1 şi 2, se va excita şi neuronul c, deoarece prin excitarea simultană se obţine pragul (6 butoni) excitării.

Sumarea facilitării. Neuronul b (fig. 51) primeşte 2 butoni terminali din fibra 1 şi 2 butoni din fibra 2. Dacă excităm simultan fibrele 1 şi 2, facilitarea care apare la nivelul neuronului b se sumează. Dacă se descarcă încă 2 butoni sinaptici din alte surse, neuronul b se excită.

Convergenţa. Prin convergenţă se subînţelege controlul unui singur neuron prin două sau mai multe fibre nervoase aferente. Un exemplu de convergenţă a fost cel prezentat în fig. 51, în care 2 intrări excitatorii din aceeaşi sursă au convers asupra unui număr de 4 neuroni separaţi, stimulîndu-i. Acest tip de convergenţă dintr-o singură sursă este reprezentat schematic şi în fig. 52 A. Convergenţa poate rezulta şi din surse diferite (fig. 52 B). De exemplu, celulele intercalare din măduva spinării pot primi semnale convergente din: 1 – fibre senzitive periferice, ce pătrund în măduva spinării; 2 – fibre propriospinale (de asociaţie), ce leagă între ele diferite segmente medulare; 3 – fibre corticospinale; 4 – fibre extrapiramidale.

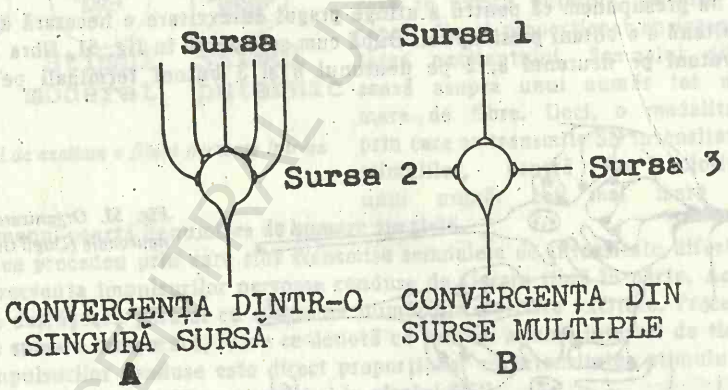


Fig. 52. Fenomenul de convergenţă asupra neuronului din aceeaşi sursă (A) sau din surse diferite (B) (După Guyton)

Această convergenţă permite sumarea informaţiilor din surse diferite, iar răspunsul rezultat reprezintă un efect integrat al tuturor acestor tipuri diferite de informaţii.

Este evident că fenomenul de convergenţă reprezintă un mijloc important, prin care SNC corelează, sumează şi triază diferite tipuri de informaţii.

Divergenţa. Vorbim de divergenţă atunci cînd o singură fibră nervoasă stimulează mai multe fibre eferente din cadrul aceleiaşi reţele neuronale. În fig. 53 sînt reprezentate 2 tipuri principale de divergenţă. Un tip de divergenţă este **divergenţa de amplificare** care se întîlneşte atunci cînd un semnal de intrare, odată ce străbate

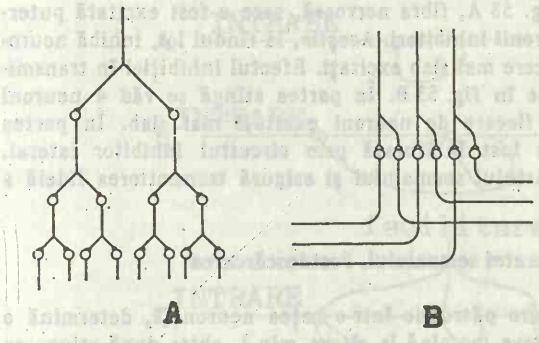


Fig. 53. Divergenţa de amplificare (A) şi în tractusuri multiple (B) (După Guyton)

bate reţelele neuronale succesive, cuprinde un număr tot mai mare de neuroni. Acest tip de divergenţă este caracteristic controlului muşchilor scheletici prin căile piramidale. Astfel, excitarea unei singure celule piramidale din cortexul motor determină un impuls care, ajuns la nivelul măduvei spinării, se distribuie unui număr variabil de celule intercalare, fiecare stimulînd cîteva sute de motoneuroni; iar fiecare motoneuron inervează un număr variabil de fibre musculare (în funcţie de mărimea unităţii motorii). Deci, avem de a face cu o divergenţă sau o amplificare de circa 10 000 ori. Cel de al doilea tip de divergenţă este **divergenţa în tractusuri diferite (multiple)** (fig. 53 B). În acest caz un semnal este transmis în două direcţii diferite ale reţelei neuronale. Prin acest tip de divergenţă este posibilă transmiterea informaţiei în diverse zone ale SNS. De exemplu, o parte de informaţie, transmisă prin măduva spinării în talamus, poate ajunge şi în cerebel.

Inhibiţia laterală cu rol în realizarea contrastului

Cînd se stimulează un singur punct de pe piele, sau de pe o altă zonă senzorială, fibra care este situată în centrul cîmpului receptor se excită mai puternic, în timp ce fibrele periferice se excită mai slab. Această stimulare simultană de mai mică intensitate a fibrelor periferice duce la umbrirea spaţială a modelului, înainte de transmiterea semnalului prin căi succesive. Totuşi în majoritatea cazurilor, în căile vizuale sau somestezice, există circuite laterale inhibitorii, ce inhibă neuronii marginali şi restabilesc modelul spaţial adevărat.

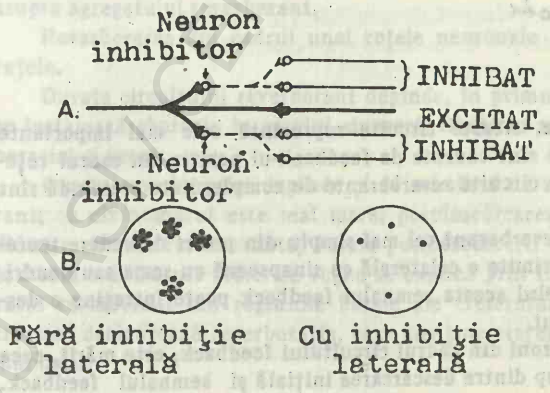


Fig. 53 A. Circuitul inhibitor lateral. B — creşterea contrastului modelului excitat prin circuitul inhibitor

După cum se observă în fig. 53 A, fibra nervoasă, care a fost excitată puternic, dă colaterale ce excită neuronii inhibitori. Aceştia, la rîndul lor, inhibă neuronii periferici ai căilor de conducere mai slab excitaţi. Efectul inhibiţiei în transmiterea modelului spaţial se vede în fig. 53 B. În partea stîngă se văd 4 neuroni excitaţi puternic, înconjuraţi fiecare de neuroni excitaţi mai slab. În partea dreaptă a figurii penumbra a fost înlăturată prin circuitul inhibitor lateral. Aceasta duce la mărirea contrastului semnalului şi asigură transmiterea fidelă a tiparului în spaţiu.

Prelungirea duratei semnalului. Postdescărcarea

De multe ori un semnal care pătrunde într-o reţea neuronală, determină o descărcare prelungită (de la cîteva ms pînă la cîteva min.), chiar după stingerea semnalului de intrare. Fenomenul se numeşte **postdescărcare** şi poate fi produsă prin 3 mecanisme.

1. **Postdescărcarea sinaptică.** Cînd terminaţiile presinaptice se descarcă pe corpul sau dendritele neuronului postsinaptic, apare un potenţial postsinaptic, care durează mai multe ms: în motoneuronii radiculari circa 15 ms, iar în alţi neuroni poate dura mai mult. În tot acest interval de timp el determină o descărcare prelungită a neuronului postsinaptic. Deci, ca urmare a acestui mecanism de postdescărcare sinaptică, este posibil ca un singur impuls de intrare să determine un semnal de ieşire prelungit, cu o durată de circa 15 ms.

2. **Tipul circuitelor paralele de postdescărcare.** În acest caz (fig. 54), semnalul de intrare se transmite printr-o succesiune de neuroni din reţeaua neuronală, de la care ajung impulsuri spre un neuron eferent. Datorită întîrzierii sinaptice (0,5 ms) şi a distanţei diferite, semnalele care trec prin neuronii succesivi vor ajunge la neuronul eferent la diferite intervale de timp. În felul acesta neuronul eferent poate fi bombardat succesiv timp de mai multe ms, deci un timp relativ scurt.

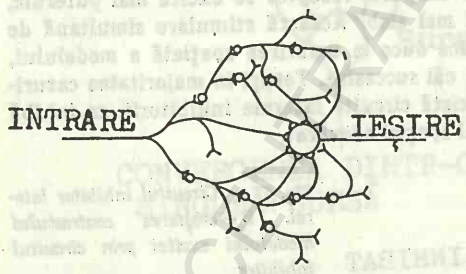


Fig. 54. Circuit paralel de postdescărcare

3. **Circuitele reverberante.** Aceste circuite reprezintă cele mai importante circuite din întregul SNC. Ele sînt cauzate de feedback-ul pozitiv din cadrul reţelei neuronale. Cîteva tipuri de circuite reverberante de complexitate crescîndă sînt indicate în fig. 55.

Fig. A indică un circuit reverberant cel mai simplu din punct de vedere teoretic, în care neuronul eferent trimite o colaterală ce sinapsează cu soma sau dendritele neuronului propriu. În felul acesta semnalul feedback poate întreţine o descărcare prelungită a neuronului.

În fig. B, numărul de neuroni din cadrul circuitului feedback, este mărit, ceea ce prelungeşte perioada de timp dintre descărcarea iniţială şi semnalul feedback.

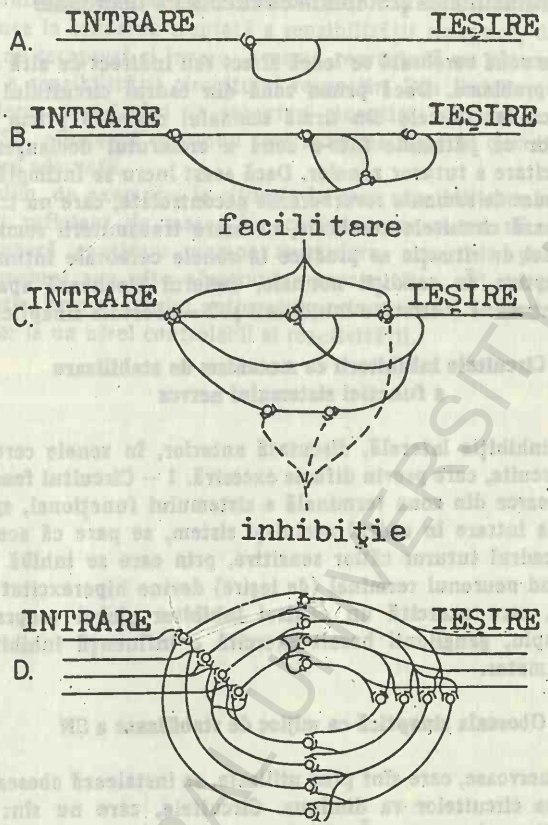


Fig. 55. Circuite reverberante de complexitate crescîndă

În fig. C, apar în plus circuite facilitatoare şi inhibitoare, care acţionează asupra agregatului reverberant.

Reverberarea din cadrul unei reţele neuronale determină reverberarea altor reţele.

Durata circuitului reverberant depinde, în primul rînd, de rapiditatea cu care se instalează oboseala la nivelul sinapsei. Obosirea rapidă scurtează durata reverberaţiei şi invers.

Durata reverberaţiei depinde şi de numărul de neuroni din circuitul reverberant; cu cît numărul este mai mare, postdescărcarea durează mai mult timp. În diferite circuite reverberante, durata postdescărcării variază între circa 10 ms pînă la cîteva ore. Durata stării de veghe se explică prin timpul de funcţionare a circuitului reverberant din regiunile bazale ale creierului. În acest caz „impulsul de trezire" declanşează reverberaţia, care menţine starea de veghe timp de 14 ore sau mai mult.

Instabilitatea şi stabilitatea circuitelor neuronale

Aproape orice zonă cerebrală se leagă direct sau indirect de altă zonă, fapt ce creează serioase probleme. Dacă prima zonă din cadrul circuitului excită pe a doua, a treia etc., iar în cele din urmă semnalul reexcită prima componentă, semnalul excitator ce pătrunde într-o zonă a creierului declanşează un ciclu continuu de reexcitare a tuturor zonelor. Dacă acest lucru se întîmplă în realitate, creierul este inundat de semnale reverberante necontrolate, care nu transmit informaţii, dar blochează circuitele cerebrale, necesare transmiterii semnalelor informaţionale. O astfel de situaţie se produce în zonele cerebrale întinse, în timpul convulsiilor epileptice. În condiţii normale, creierul blochează apariţia acestor stări prin 2 mecanisme: 1 – circuite inhibitorii şi 2 – oboseala sinaptică.

Circuitele inhibitorii ca mecanism de stabilizare a funcţiei sistemului nervos

În afară de inhibiţia laterală, discutată anterior, în zonele cerebrale există alte 2 tipuri de circuite, care previn difuzia excesivă. 1 – **Circuitul feedback inhibitor**, care se reîntoarce din zona terminală a sistemului funcţional, spre neuronul excitator situat la intrare în cadrul aceluiaşi sistem, se pare că acest mecanism funcţionează în cadrul tuturor căilor senzitive, prin care se inhibă neuronul de intrare, atunci cînd neuronul terminal (de ieşire) devine hiperexcitat şi 2 – unele **reţele neuronale**, care exercită un **control inhibitor** global asupra altor zone întinse. De exemplu, ganglionii bazali exercită o influenţă inhibitoare asupra sistemului nervos motor.

Oboseala sinaptică ca mijloc de stabilizare a SN

În circuitele nervoase, care sînt prea utilizate, se instalează oboseala sinaptică, încît sensibilitatea circuitelor va diminua. Circuitele, care nu sînt folosite, se refac, iar sensibilitatea lor creşte. În felul acesta, oboseala şi revenirea din cadrul oboselii reprezintă o importantă modalitate de moderare (ajustare) de scurtă durată a sensibilităţii sistemului circuitelor nervoase, menţinîndu-le în limitele sensibilităţii ce le permite o funcţionare eficientă.

Modificări de lungă durată ale sensibilităţii sinaptice cauzate de creşterea sau scăderea automată a receptorilor sinaptici

Recent a fost stabilit că sensibilitatea de lungă durată a sinapselor se poate modifica foarte mult prin scăderea numărului receptorilor sinaptici în cazul activităţilor excesive sau prin creşterea numărului de receptori, în caz de nefolosire a lor. Aceasta se realizează prin următorul mecanism: la nivelul reticulului endoplasmic – aparatului Golgi are loc sinteza continuă a proteinelor receptoare, care vor fi inserate în mod continuu în membrana sinaptică. În cazul folosirii excesive a unor sinapse are loc o inactivare şi o dislocare a multor receptori, ca urmare a combinării excesive a neuromediatorului cu receptorii sinaptici. Aceasta se întîmplă în special cînd se secretă la nivelul sinapsei şi o **substanţă „modulatoare"**.

Deci, în multe cazuri dacă nu chiar în majoritatea lor, activitatea excesivă a unui circuit duce la scăderea treptată a sensibilităţii sinaptice, datorită diminuării numărului de receptori şi invers. Aceasta reprezintă un alt mecanism de ajustare continuă a sensibilităţii circuitului respectiv. Din fericire, oboseala şi creşterea ori scăderea numărului de receptori sinaptici, alături de alte mecanisme reglatoare ale SN, ajustează continuu sensibilitatea fiecărui circuit la nivelul cerut de o funcţionare adecvată.

Să ne gîndim, de exemplu, la situaţia în care sensibilitatea anumitor circuite ar fi continuu suficient de mare. În acest caz am putea să ne aşteptăm, de exemplu, să apară continuu crampe musculare, convulsii, perturbări psihice, halucinaţii, tensiuni sau alte afecţiuni nervoase. Dar, ori de cîte ori circuitul devine prea activ, prin controlul automat descris mai sus, se reajustează sensibilitatea circuitelor la un nivel controlabil al reactivităţii.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul VI

Proprietăţile generale ale receptorilor

Cu excepţia receptorilor membranari, un receptor poate fi definit ca o structură specializată care informează SNC despre evenimentele care au loc în interiorul corpului sau în mediul lui înconjurător. Funcţia principală a receptorilor constă în transformarea (**traducerea**) stimulilor, într-un limbaj inteligibil pentru SNC. Toţi receptorii cunoscuţi transformă diferite forme de energie, care reprezintă excitanţi ai receptorilor în activitate electrică.

În funcţie de calea folosită de receptori în vederea transmiterii mesajului SNC, receptorii se împart în **receptori primari şi receptori secundari.** Receptorii primari, care reprezintă porţiuni libere sau încapsulate ale neuronilor senzitivi, livrează direct semnalul SNC, în timp ce receptorii secundari, care reprezintă diferite structuri epiteliale senzoriale, transmit semnalul prin intermediul prelungirilor neuronilor senzitivi. Ca exemple de receptori primari pot servi receptorii analizatorului cutanat, chinestezic, olfactiv etc. Organul Corti, crestele ampulare, maculele otolitice din utriculă şi saculă, mugurii gustativi etc. pot servi ca exemple de receptori secundari.

Cu ocazia trecerii energiei excitantului în semnal nervos, mulţi receptori funcţionează ca **amplificatori de putere** a stimulilor. Această caracteristică se manifestă cel mai evident la vertebrate în cazul fotoreceptorilor şi a receptorilor acustici, iar la insecte, în cazul receptorilor olfactivi. De exemplu, s-a constatat că la om, pentru apariţia unei senzaţii luminoase slabe este necesară excitarea simultană a 10 celule cu bastonaş, fiecare bastonaş putînd fi excitat de un singur foton. Să considerăm că această senzaţie optică slabă a apărut ca urmare a generării în sistemul optic a unui singur potenţial de acţiune. Un potenţial de acţiune generează o energie electrică de circa 10^{-11} Watt/s. Pe de altă parte, cei 10 fotoni conţin în total o cantitate de energie radiantă egală cu $10^{-17} - 10^{-16}$ Watt/s. Din exemplul prezentat rezultă o amplificare a puterii, de cel puţin 100 000 ori, între intrarea senzorială şi semnalul nervos de ieşire din sistemul optic. Capacitatea de amplificatori a unor sisteme senzoriale prezintă o importanţă adaptativă, permiţînd animalelor de a decela semnale slabe generate de surse îndepărtate.

Stimulii care acţionează asupra receptorilor se diferenţiază între ei prin: **calitate, intensitate, desfăşurare temporară şi distribuţie spaţială.** Pentru realizarea unei informări complete, toate aceste elemente calitative ale excitantului trebuie transpuse într-un sistem de codificare propriu organismului. Prin codificare se subînţelege procesul de convertire a informaţiei.

Codificarea calităţii stimulului. Excitanţii pot fi de diverse tipuri: mecanici, chimici, termici etc. Identificarea tipului de excitant, deci a calităţii lui, depinde în primul rînd de structura receptorului. Receptorii, care au apărut în procesul evoluţiei, manifestă o **acţiune de filtrare** a excitanţilor, prezentînd o excitabilitate maximă numai la un anumit tip de stimul, numit **stimul adecvat sau specific,** în timp ce la alţi stimuli de intensitate normală ei nu răspund. De exemplu, excitantul specific al fotoreceptorilor vertebratelor este reprezentat prin unde electro-

magnetice, cuprinse între circa 400–725 nm. Senzaţia provocată de un excitant specific este bine conturată şi redă în conştiinţa noastră o proprietate a obiectului care o provoacă, în timp ce senzaţiile provocate de excitanţii neadecvaţi au totdeauna un caracter nedefinit.

La animalele inferioare, aceeaşi celulă receptoare poate avea mai mulţi excitanţi adecvaţi. La protozoare, aceeaşi celulă intră în activitate chiar la toate felurile de excitanţi. La metazoarele inferioare (unele rotifere) întîlnim în zona capului un organ de simţ format din 3 celule, care poate recepţiona cel puţin 3 excitanţi specifici (celulă fotoreceptoare, chimioreceptoare şi tactilă).

În funcţie de natura excitantului specific, receptorii pot fi clasificaţi în următoarele tipuri: 1 – **mecanoreceptori** care detectează deformările mecanice. În această categorie intră receptorii de tact şi de presiune, receptorii chinestezici, receptorii acustico-vestibulari, presoreceptorii de distensie din plămîni, organele cavitare şi aparatul cardiovascular; 2 – **chemoreceptorii** care detectează variaţiile compoziţiei chimice ale mediului. În această categorie intră mugurii gustativi, celulele olfactive, chemoreceptorii din corpusculul carotidian şi aortic, osmoreceptorii, glucoreceptorii, liporeceptorii, receptorii la aminoacizi din mucoasa intestinală; 3 – **termoreceptorii** care sesizează modificările de temperatură; 4 – **receptorii electromagnetici** care detectează lumina; 5 – **electroreceptori,** structuri receptoare prezente la unii peşti, care semnalizează variaţiile cîmpului electric din jurul animalului.

În privinţa receptorilor algici (nociceptori), putem menţiona că există unii care reacţionează cu precădere la excitanţi mecanici puternici, din care cauză se numesc **nociceptori mecanosenzitivi.** Alţi nociceptori reacţionează la temperaturi extreme (calde sau reci) şi se numesc **nociceptori termosenzitivi.** O altă categorie o formează **nociceptorii chemosenzitivi,** care se excită la diferite substanţe. Printre substanţele chimice care excită nociceptorii chemosenzitivi se află bradichinina, serotonina, histamina, ionii de K^+ în exces, acizii, prostaglandinele, acetilcolina şi enzimele proteolitice. Deşi unii receptori algici se excită cu precădere la acţiunea unor categorii de excitanţi, enumeraţi mai sus, majoritatea nociceptorilor pot reacţiona la mai multe categorii de excitanţi, din care cauză putem considera că nociceptorii nu prezintă un excitant adecvat.

Codificarea intensităţii stimulului. La nivelul oricărui tip de receptor, intensitatea excitantului este codificată sub forma unei amplitudini gradate a **potenţialului receptor** sau **potenţialului generator.** Toţi receptorii au o caracteristică comună şi anume: cînd acţionează asupra lor un excitant, acesta generează la nivelul unei zone specializate a receptorului, numită **membrana receptivă,** un **potenţial local,** care în privinţa mecanismului apariţiei sale şi a caracteristicilor se aseamănă cu potenţialele postsinaptice excitatorii. Creşterea permeabilităţii membranei pentru ionii de Na^+ (la alţi receptori sînt implicaţi ionii de Ca^{2+} şi K^+) nu se propagă; amplitudinea răspunsului nu este de tip „tot sau nimic", caracteristic potenţialului de acţiune, ci creşte proporţional cu valoarea excitantului. Acest potenţial local dacă apare direct la capătul unei fibre nervoase, se numeşte **potenţial generator,** numit aşa, deoarece însăşi fibra nervoasă va genera direct potenţialul de acţiune. Dacă potenţialul local apare în celulele receptoare secundare, se numeşte **potenţial receptor,** deoarece este produs de o celulă receptoare. În acest din urmă caz, potenţialul va modula frecvenţa impulsurilor în fibrele senzitive aferente. Uneori este dificil de stabilit dacă potenţialul provine dintr-o celulă receptoare sau din însăşi terminaţia nervoasă, din care cauză mulţi fiziologi

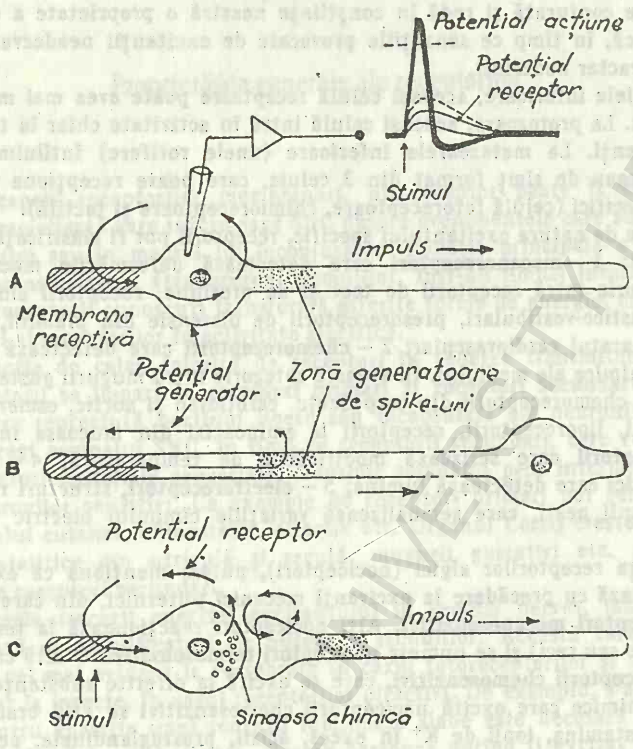


Fig. 56. Convertirea potențialului receptor în impulsuri propagate. În A și B, curentul receptor se propagă electrotonic spre zona generatoare de impulsuri. În C intervine o sinapsă între receptor și fibra aferentă (După Eckert)

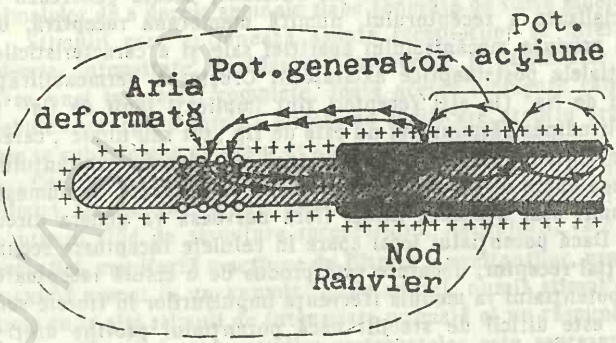


Fig. 57. Excitarea corpusculului Pacini

folosesc termenii de potenţial receptor sau potenţial generator cu sens identic (Guyton). Convertirea potenţialului receptor în impulsuri propagate este indicată în fig. 56.

Pentru exemplificare, să urmărim modul de apariţie al potenţialului generator într-un corpuscul Pacini. Corpusculul Pacini conţine în partea centrală o terminaţie nervoasă nemielinizată (fig. 57). Fibra e înconjurată de o capsulă formată din 30–50 lamele concentrice de ţesut conjunctiv, încît, în funcţie de modul de comprimare al corpusculului din exterior, fibra centrală va suferi o alungire, comprimare sau alte deformări. Deformarea apărută măreşte conductanţa membranei pentru Na^+, permiţînd pătrunderea Na^+ în celulă. Influxul de Na^+ determină apariţia atît a unui potenţial generator, cît şi a unui curent local, ce se răspîndeşte electronic de-a lungul fibrei nervoase spre porţiunea mielinizată. La nivelul primului nod Ranvier, care se află în interiorul capsulei, circuitul local, cînd atinge valoarea de prag, generează potenţialul de acţiune, ce se autopropagă saltatoriu prin fibra nervoasă.

Relaţia dintre potenţialul receptor şi intensitatea stimulului. La majoritatea receptorilor, amplitudinea potenţialului receptor este aproximativ proporţională cu logaritmul intensităţii stimulului (fig. 58). Dacă se înregistrează simultan amplitudinea potenţialului receptor şi frecvenţa impulsurilor transmise de nervul senzitiv, se constată că frecvenţa este, în general, direct proporţională cu amplitudinea potenţialului receptor (fig. 58 B, fig. 59). Ca o consecinţă a relaţiilor A şi B din fig. 58, rezultă că frecvenţa impulsurilor generate într-un nerv senzitiv, e proporţională cu logaritmul intensităţii stimulului (fig. 58 C). Această relaţie se poate exprima prin formula: $F = K \log I$, în care F reprezintă frecvenţa impulsurilor în fibra nervoasă (I – intensitatea excitantului, iar K – o constantă de proporţionalitate) şi constituie un substrat fiziologic al legii psihofizice Weber-Fechner.

Răspunsul logaritmic al receptorilor le-a extins mult scara de sensibilitate. De exemplu, urechea umană poate percepe stimuli a căror intensitate variază de 10^{12} ori. Dacă receptorii n-ar răspunde logaritmic, modificările de intensitate ale stimulilor, care ar putea fi detectate, n-ar depăşi cîteva sute. Aceasta deoarece, pe de o parte, pentru a apare o senzaţie chiar foarte slabă, trebuie transmise de-a lungul fibrei nervoase unul sau mai multe impulsuri pe secundă, iar pe de altă parte, frecvenţa maximă a impulsurilor, ce pot fi transmise prin nerv, este limitată de durata relativ mare a fazei refractare absolute (frecvenţa maximă a fibrelor mielinizate groase este de 500–1 000 Hz). Răspunzînd logaritmic receptorii şi-au extins considerabil scara lor de perceptibilitate.

Deşi semnalul senzorial transmis de-a lungul fibrelor nervoase este o funcţie logaritmică a intensităţii stimulului, creierul interpretează semnalul proporţional cu antilogaritmul intensităţii stimulului. În acest mod creierul poate aprecia intensitatea reală a stimulului.

Codificarea intensităţii stimulilor poate fi realizată şi prin sumare spaţială: ca urmare a acţiunii excitanţilor de intensitate mare, numărul de receptori şi de fibre senzitive activate va fi tot mai mare. Aceste semnale ajunse la nivel central printr-un număr tot mai mare de fibre, sînt interpretate ca fiind generate de stimuli puternici. Această modalitate funcţionează în paralel cu modalitatea codificării în frecvenţă a intensităţii stimulilor.

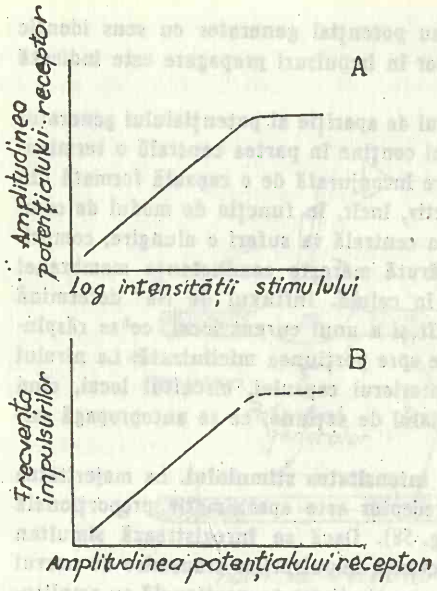


Fig. 58. Relația dintre intrarea și ieșirea din organele senzoriale. Liniile întrerupte indică lipsa impulsurilor cauzată de faza refractară (Eckert)

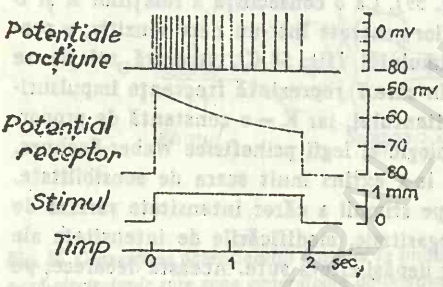


Fig. 59. Relația dintre durata stimulului, amplitudinea potențialului de receptor și frecvența potențialelor de acțiune

Adaptarea receptorilor

O caracteristică specială a tuturor receptorilor este aceea că ei se adaptează, parțial sau total, la acțiunea stimulilor după o anumită perioadă de acțiune a acestora. Cu alte cuvinte, cînd stimulul este aplicat în mod continuu, receptorul răspunde la început cu o frecvență mare de descărcare, după care frecvența scade treptat, iar în cele din urmă majoritatea receptorilor nu mai răspund.

Adaptarea nu este aceeași, unii receptori adaptîndu-se mai repede decît alții. După cum se observă în fig. 60, corpusculii Pacini se adaptează pînă la stingere într-o fracțiune de secundă sau mai mult. După viteza lor de adaptare, receptorii se împart în **receptori tonici** și **fazici.**

Receptorii tonici (lent adaptabili) continuă să transmită semnale la creier, atîta timp cît acționează stimulul. În felul acesta ei informează continuu creierul asupra stării corpului și a relațiilor lui cu mediul. De exemplu, impulsurile transmise de receptorii de la nivelul capsulei articulare, permit aprecierea unghiului

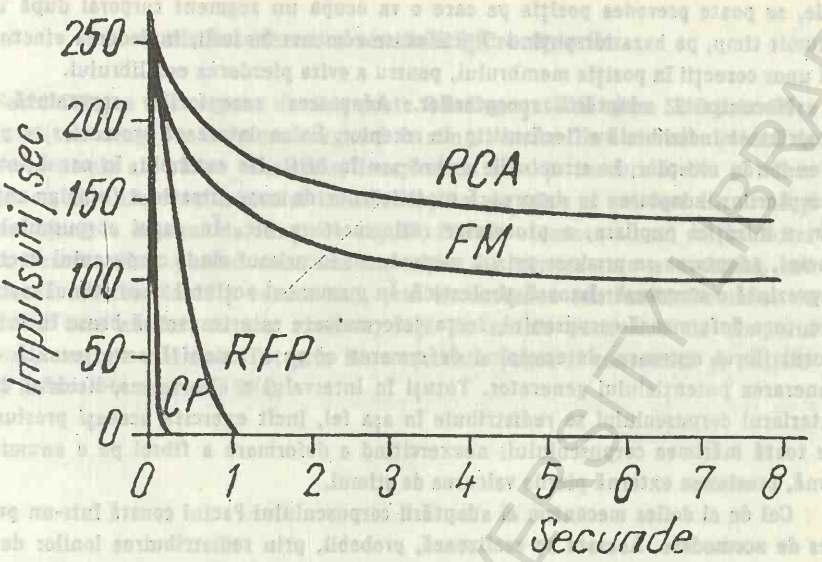


Fig. 60. Adaptarea receptorilor. Corpusculii Pacini (CP) şi receptorii de la baza foliculului pilos (RFP) sînt receptori fazici. Receptorii din capsula articulară (RCA) şi fusurile neuromusculare (FM) sînt receptori tonici

articulaţiilor şi poziţiei diferitelor segmente corporale. De asemenea, impulsurile de la fusurile neuromusculare şi aparatul tendinos Golgi permit SNC de a cunoaşte în fiecare moment starea de contracţie a muşchiului (lungimea lui) şi tensiunea dezvoltată în el.

Tot în categoria receptorilor tonici intră nociceptorii, baroreceptorii sistemului vascular, chemoreceptorii corpusculului carotidian şi aortic şi unii receptori tactili, cum sînt terminaţiile Ruffini sau discurile Merkel etc.

Denumirea de „tonici", atribuită acestor receptori, subliniază faptul că ei pot transmite informaţii timp de multe ore, în absenţa unor variaţii notabile ale stimulului. Este posibil că şi aceşti receptori să se adapteze pînă la stingere, dacă intensitatea stimulului ar rămîne constantă timp de multe zile, lucru ce nu se produce din cauza schimbării continue a poziţiei corpului.

Receptorii fazici (rapid adaptabili) reacţionează puternic numai cînd are loc o modificare, o variaţie a mediului înconjurător, iar numărul de impulsuri transmise este direct proporţional vitezei de schimbare. Receptorii fazici nu pot fi utilizaţi pentru transmiterea continuă a semnalelor, deoarece excitantul lor este reprezentat de modificarea stimulului. De exemplu, o presiune bruscă aplicată pe piele excită corpusculii Pacini pentru cîteva ms, după care ei nu se mai excită, chiar dacă presiunea continuă.

Receptorii fazici au un important rol în prevederea stării viitoare a corpului după cîteva secunde sau chiar minute. De exemplu, frecvenţa impulsurilor care pleacă de la corpusculii Pacini permite SNC de a determina viteza de deplasare a diferitelor segmente corporale. Cunoscînd viteza de deplasare a segmentelor corpo-

rale, se poate prevedea poziția pe care o va ocupa un segment corporal după un anumit timp, pe baza lor putînd fi transmise comenzi motorii, în vederea efectuării unor corecții în poziția membrului, pentru a evita pierderea echilibrului.

Mecanismul adaptării receptorilor. Adaptarea receptorilor reprezintă o proprietate individuală a fiecărui tip de receptor. Ea se datorează proceselor ce pot avea loc în receptor, în structurile anexe sau în SNC. De exemplu, în cazul fotoreceptorilor, adaptarea se datorează modificărilor de concentrație a fotopigmenților, a reacției pupilare, a proceselor retinomotoare etc. În cazul corpusculului Pacini, adaptarea se produce prin 2 mecanisme: în primul rînd, corpusculul Pacini reprezintă o **structură vîscoasă și elastică.** În momentul acțiunii unui stimul mecanic, care deformează corpusculul, forța deformatoare este transmisă brusc în interiorul fibrei nervoase, determinînd deformarea ei pe o anumită arie, urmată de generarea potențialului generator. Totuși în intervalul a cîtorva ms, lichidul din interiorul corpusculului se redistribuie în așa fel, încît exercită aceeași presiune pe toată mărimea corpusculului; neexercitînd o deformare a fibrei pe o anumită zonă, presiunea externă pierde valoarea de stimul.

Cel de al doilea mecanism al adaptării corpusculului Pacini constă într-un proces de **acomodare.** Aceasta se realizează, probabil, prin redistribuirea ionilor de o parte și alta a membranei fibrei nervoase. Se pare că aceste două mecanisme generale de adaptare (reajustarea structurii receptorului și acomodarea fibrei terminale) au loc și la alți receptori.

Adaptarea trebuie deosebită de **oboseală** și definită drept proces pasiv, datorat epuizării rezervelor energetice ale receptorului.

Codificarea desfășurării temporare a stimulilor. Această calitate a stimulului este codificată în receptorii tonici prin prezența unor impulsuri în receptor pe toată durata de acțiune a stimulului. O altă modalitate, prezentă mai ales în receptorii fazici, constă în semnalizarea începutului (ON), sfîrșitului (OFF) sau începutului și sfîrșitului (ON–OFF) unei excitații, deci în semnalizarea variațiilor de intensitate a stimulului.

Codificarea distribuției spațiale a stimulului. Codificarea acestei calități a excitantului se realizează prin aceea că la nivelul scoarței cerebrale (segmentul central al analizatorului) există o somatotopie a diferitelor zone receptoare.

În privința excitanților sonori, poziția spațială a acestora este codificată temporar, interpretarea făcîndu-se la nivelul scoarței, datorită decalajului de timp al excitării celor două urechi de către același stimul. Localizarea direcției sursei sonore se poate face și prin mecanismul diferenței de intensitate a sunetelor percepute de cele 2 urechi. Acest din urmă mecanism funcționează mai bine la frecvențe mai mari de 3 000 Hz, deoarece capul funcționează ca o barieră în calea vibrațiilor acustice cu frecvență mare.

Mecanismul intensității senzației poate fi folosit în localizarea altor categorii de excitanți (olfactivi, optici).

Controlul eferent al sensibilității receptorilor

Sensibilitatea unor organe de simț poate fi influențată de către SNC prin fibre eferente (centrifuge) ce inervează organul de simț. Aceste fibre eferente pleacă de la diverse nivele ale căilor senzoriale, începînd cu scoarța cerebrală. Ele pot face sinapse cu căile aferente la nivelul tuturor stațiilor de releu al acestora din urmă și în final ajung la organul de simț. De regulă, fibrele eferente au un rol inhibitor asupra receptorului, putînd constitui un mijloc de concentrare a atenției, sau facilitează redarea fidelă a semnalului, prin accentuarea contrastului zonelor de analizator care au fost intens excitate, față de zonele periferice ale cîmpului receptor, excitate mai slab. Tot prin fibre eferente poate fi controlată și cantitatea de informație necesară SNC.

Capitolul VII

Funcţia somestezică a sistemului nervos

Somestezia sau sensibilitatea corporală reprezintă mecanismul nervos care recepţionează informaţiile senzitive din corp. Ea cuprinde 3 modalităţi independente de senzaţii: 1 – **sensibilitatea mecanoreceptivă;** 2 – **sensibilitatea termoreceptivă** şi 3 – **sensibilitatea nociceptivă.**

Modalitatea senzorială mecanoreceptivă include următoarele calităţi: sensibilitatea **tactilă,** de **presiune, vibratorie, gîdilatul** (denumite obişnuit sensibilitate tactilă) şi **simţul poziţiei.**

SENSIBILITATEA TACTILĂ

Deşi senzaţiile de tact, presiune şi vibraţie sînt clasificate, de regulă, ca senzaţii diferite, ele sînt determinate de excitarea aceloraşi receptori: 1 – senzaţiile de tact apar în urma excitării receptorilor tactili din piele; 2 – senzaţiile de presiune apar, în general, în urma deformării ţesuturilor mai profunde; 3 – senzaţiile vibratorii apar ca urmare a transmiterii repetate a semnalelor plecate de la aceiaşi receptori.

Receptori tactili

Omul dispune de cel puţin 6 tipuri diferite de receptori.

1 – **Terminaţiile nervoase libere** (fig. 61), care se găsesc în piele şi alte ţesuturi, numite **detectori de prag** – senzori ce semnalizează numai prezenţa stimulului într-un anume loc de pe corp. Aceştia participă la transmiterea semnalelor generate de stimuli mecanici slabi, ce se deplasează pe piele (de exemplu, insectele parazite). S-a sugerat participarea lor, unitară sau în combinaţie cu alţi receptori tactili, la geneza **senzaţiei de gîdilat.** Corneea, care conţine numai terminaţii nervoase libere, prin atingerea uşoară poate genera senzaţii de tact sau de presiune.

2 – **Corpusculii Meissner,** care sînt foarte deşi la vîrful degetelor, buzelor şi altor zone corporale glabre, au rol deosebit în stereognozie şi în localizarea exactă a punctelor excitate de pe suprafaţa corpului. Se adaptează foarte rapid.

3 – **Discurile lui Merkel,** spre deosebire de corpusculii Meissner, transmit semnale continui (receptori tonici). Sînt răspunzători de senzaţiile de apăsare continuă a obiectelor asupra tegumentului.

4 – **Terminaţiile nervoase de la baza foliculului pilos** se excită prin mişcarea firelor de păr. Se adaptează uşor, detectînd cu precădere deplasările obiectelor pe suprafaţa corpului.

5 – **Organele terminale Ruffini,** localizate în straturile profunde, se adaptează lent, prezentînd importanţă în transmiterea continuă a semnalelor generate de deformarea prelungită a straturilor profunde.

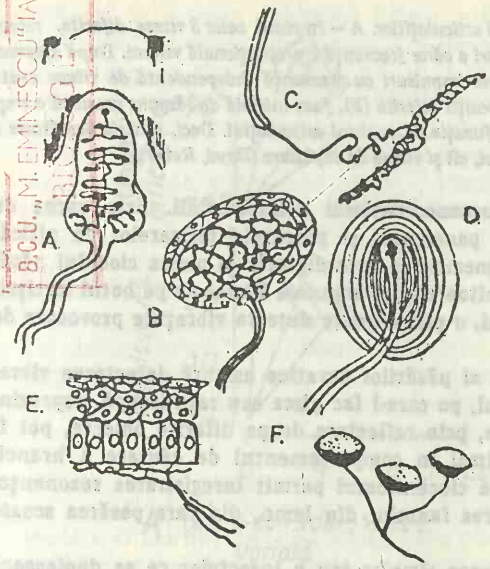


Fig. 61. Receptori tegumentari: A — corpuscul Meissner; B — corpuscul Krause; C — organul terminal Ruffini; D — corpuscul Pacini; E — terminaţii nervoase libere din cornee; F — discul Merkel (Din West)

6 — **Corpusculii Pacini,** localizaţi în hipoderm, sînt excitaţi numai de mişcări rapide ale ţesutului, deoarece sînt receptori fazici. Prezintă importanţă în semnalizarea vibraţiilor tisulare sau altor deformări foarte rapide ale ţesuturilor.

Oricare ar fi natura senzaţiilor tactile, ele se produc numai atunci cînd excitantul mecanic determină mişcarea fibrelor de păr sau produce o **deformare a tegumentului,** care excită receptorii. De exemplu, presiunea atmosferică, deşi are valori mari (760 mmHg), nu determină excitarea receptorilor, deoarece, acţionînd uniform pe suprafaţa corpului, nu deformează tegumentul.

Sensibilitatea tactilă în diverse zone corporale este diferită. Ea poate fi apreciată prin determinarea **pragului de sensibilitate,** măsurat după metoda von Frey, sau prin determinarea **pragului spaţial** (distanţa minimă la care se pot afla vîrfurile compasului, care, acţionînd simultan asupra corpului, dau naştere la 2 senzaţii), măsurat cu ajutorul **esteziometrului Weber.** Pragul de sensibilitate în zona buzelor, a nasului, vîrful degetelor este egal cu 2–3 g/mm^2 faţă de suprafaţa corporală, în timp ce pe spate e egal cu circa 50 g/mm^2, deci diferenţe de peste 20 ori. Pragul spaţial în zona vîrfului degetelor este de 1–2 mm, în timp ce în zona spatelui, pentru a putea fi percepute separat, vîrfurile compasului trebuie să fie depărtate cu 30–70 mm. Ca regulă generală, extremităţile corporale, care vin mai des în contact cu obiectele din mediul înconjurător, au pragul spaţial mai redus din cauza numărului mărit de receptori.

Detectarea vibraţiilor. Toţi receptorii tactili sînt implicaţi în detectarea vibraţiilor, dar frecvenţele diferite sînt recepţionate de receptori diferiţi. Astfel, corpusculii Pacini pot analiza vibraţiile cu frecvenţă cuprinsă între 60–500 Hz, deoarece răspund rapid la deformările ţesuturilor şi conduc prin fibre de tip A beta (30–60 m/s). Vibraţiile pînă la 80 Hz excită alţi receptori tactili — corpusculii Meissner, Merkel, organele Ruffini.

Fig. 62. Excitantul receptorilor de la nivelul articulaţiilor. A – În cazul celor 3 viteze diferite, receptorul răspunde iniţial cu o salvă de impulsuri a căror frecvenţă e proporţională vitezei. După efectuarea mişcării, receptorul continuă să elimine impulsuri cu frecvenţă independentă de viteza avută anterior. Dacă articulaţia se deplasează în poziţii diferite (B), faza iniţială de răspuns prezintă o creştere identică, dar rata finală e diferită în funcţie de unghiul articulaţiei. Deci, rata de descărcare a receptorului reflectă atît unghiul articulaţiei, cît şi viteza de deplasare (Boyd, Roberts)

O remarcă specială merită **mecanoreceptorii ultrasensibili.** Este vorba de **corpusculii Pacini** din mezenterul, pancreasul şi perniţele picioarelor de pisică, **corpusculii Grandry şi Herbst** din membrana interdigitală şi pielea ciocului păsărilor acvatice sau de pe limba ciocănitoarelor şi **organele Eimer** de pe botul cîrtiţei.

Cu ajutorul **corpusculilor Pacini,** o pisică poate detecta vibraţiile provocate de mişcarea unui şoarece.

Corpusculii Grandry şi Herbst ai păsărilor acvatice asigură detectarea vibraţiilor transmise prin apă. Barbotajul, pe care-l fac gîsca sau raţa în apă, reprezintă sursa unor trenuri de unde care, prin reflectare de pe diferite obiecte, pot fi recepţionate şi valorificate de animal în comportamentul de căutare a hranei.

Corpusculii Herbst de pe limba ciocănitoarei permit înregistrarea rezonanţei lemnului lovit cu ciocul şi detectarea fantelor din lemn, din care pasărea scoate insecte ascunse.

Organul Eimer permite detectarea rîmelor sau a insectelor ce se deplasează în sol. De asemenea, cu ajutorul undelor reflectate, produse de către mişcările din timpul săpatului, animalul primeşte informaţii despre starea solului în care urmează să fie săpată galeria.

SIMŢUL POZIŢIEI

Termenul „simţul poziţiei" poate fi împărţit în 2 subtipuri: 1 – **poziţia statică,** care înseamnă recunoaşterea conştientă a orientării diferitelor segmente corporale, unele în raport cu altele şi 2 – **kinestezia,** care înseamnă recunoaşterea conştientă a vitezei de deplasare a diferitelor segmente corporale.

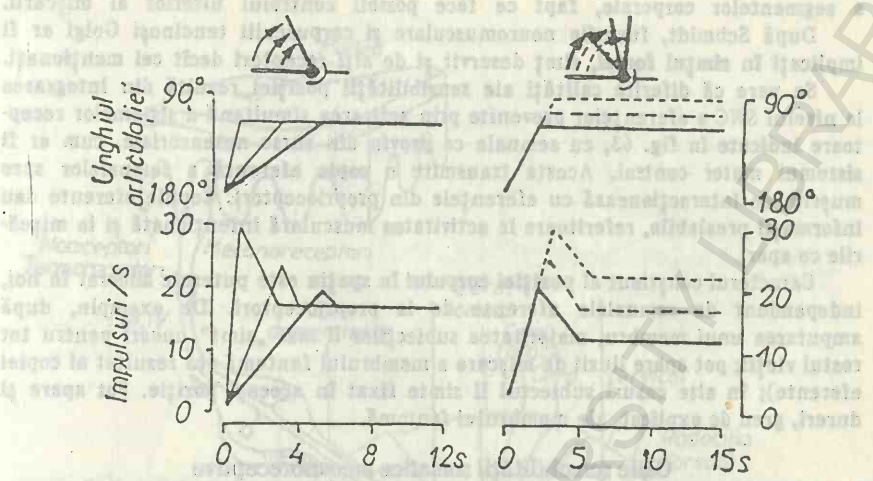
Receptorii simţului poziţiei. Poziţia statică şi kinestezia este apreciată pe baza informaţiilor primite din diverse zone corporale (v. fig. 63), cuprinzînd terminaţiile senzitive de la nivelul capsulelor şi ligamentelor articulare, receptorii tegumentari şi din ţesuturile profunde din apropierea articulaţiilor şi, probabil, fusurile neuromusculare care măsoară lungimea muşchiului.

La nivelul capsulelor şi a ligamentelor articulaţiei există 3 tipuri majore de receptori: 1 – **terminaţiile nervoase** similare cu **organele terminale Ruffini,** care se excită puternic în cazul mişcărilor bruşte ale articulaţiilor; ele se adaptează uşor la început, dar după aceea transmit incontinuu semnale (v. fig. 61). 2 – Al doilea tip de terminaţii seamănă cu **organele tendinoase Golgi,** care se găsesc în ligamentele din jurul articulaţiilor. 3 – În ţesuturile din jurul articulaţiilor se află un număr redus de **corpusculi Pacini.** Ei se adaptează foarte repede şi, probabil, permit aprecierea vitezei de deplasare a articulaţiilor.

Terminaţiile nervoase libere, din grupa C de fibre, existente la nivelul articulaţiei, sînt detectori de durere de la acest nivel.

Excitantul specific al acestor receptori îl constituie **unghiul articulaţiei** şi **viteza de mişcare** (fig. 62).

Semnalele kinestezice sînt transmise în nervii periferici prin fibre de tip A beta. Aceasta permite o informare rapidă a creierului referitor la poziţia exactă



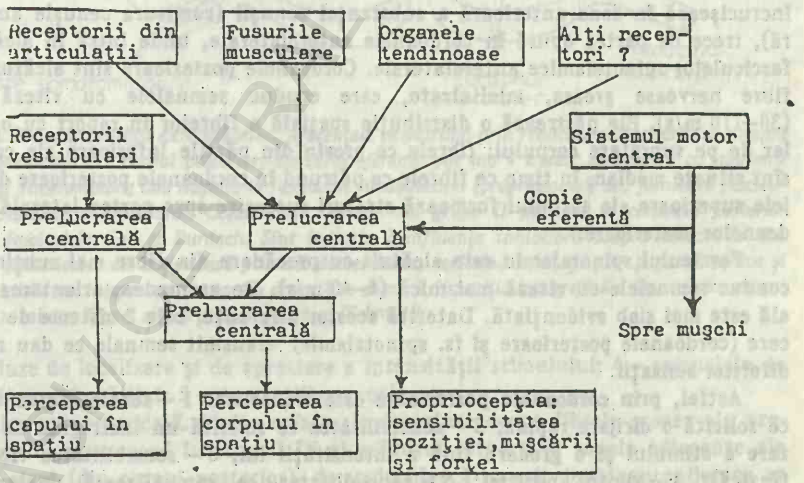


Fig. 63. Originea senzațiilor proprioceptive. Semnalele aferente de la proprioceptori sînt integrate cu copiile eferente motoare permițînd perceperea poziției, mișcării și a forței. Informațiile de la organul vestibular, împreună cu proprioceptorii, contribuie la perceperea corpului în spațiu (Schmidt)

a. segmentelor corporale, fapt ce face posibil controlul ulterior al mişcării.

După Schmidt, fusurile neuromusculare şi corpusculii tendinoşi Golgi ar fi implicaţi în **simţul forţei**, simţ deservit şi de alţi receptori decît cei menţionaţi.

Se pare că diferite calităţi ale sensibilităţii poziţiei rezultă din integrarea la nivelul SNC a aferenţelor provenite prin activarea simultană a sistemelor receptoare indicate în fig. 63, cu semnale ce provin din surse nesenzoriale, cum ar fi sistemul motor central. Acesta transmite o **copie eferentă** a semnalelor spre muşchi, ce interacţionează cu aferenţele din proprioceptori. Copiile eferente dau informaţii prealabile, referitoare la activitatea musculară intenţionată şi la mişcările ce apar.

Caracterul conştient al **poziţiei corpului în spaţiu** este puternic ancorat în noi, independent de semnalele aferente de la proprioceptori. De exemplu, după amputarea unui membru, majoritatea subiecţilor îl mai „simt" uneori pentru tot restul vieţii; pot apare iluzii de mişcare a membrului fantomă (ca rezultat al copiei eferente); în alte cazuri subiectul îl simte fixat în aceeaşi poziţie. Pot apare şi dureri, greu de explicat, ale membrului fantomă.

Căile sensibilităţii somatice mecanoreceptive

Semnalele senzoriale din segmentele somatice ale corpului pătrund în măduva spinării prin rădăcinile posterioare ale nervilor spinali. Pătrunzînd în măduvă, axonii neuronilor pseudounipolari din ganglionii spinali, care constituie protoneuronul căilor senzitive, se separă într-o porţiune mediană şi una laterală (fig. 64). Majoritatea fibrelor din porţiunea mediană pătrund imediat în cordoanele posterioare ale măduvei spinării şi străbat întreaga măduvă, în timp ce porţiunea laterală pătrunde în măduvă şi urcă 1–6 segmente sau coboară 1–2 segmente, după care sinapsează cu deutoneuronul din coarnele posterioare. Axonul acestuia se încrucişează în zona anterioară a substanţei cenuşii (comisura cenuşie anterioară), trece de partea opusă în cordoanele anterolaterale, unde intră în alcătuirea fasciculelor spinotalamice anterolaterale. Cordoanele posterioare sînt alcătuite din fibre nervoase groase, mielinizate, care conduc semnalele cu viteză mare (30–110 m/s). Ele păstrează o distribuţie spaţială a fibrelor în raport cu originea lor de pe suprafaţa corpului: fibrele ce provin din părţile inferioare ale corpului sînt situate median, în timp ce fibrele ce pătrund în cordoanele posterioare din etajele superioare ale corpului formează straturi succesive spre partea laterală a cordoanelor posterioare.

Fasciculul spinotalamic este alcătuit cu precădere din fibre mai subţiri, care conduc semnalele cu viteză mai mică (8–40 m/s). De asemenea, orientarea spaţială este mai slab evidenţiată. Datorită acestor diferenţe, cele 2 sisteme de conducere (cordoanele posterioare şi fs. spinotalamic) transmit semnale ce dau naştere diferitor senzaţii.

Astfel, **prin cordoanele posterioare** este transmisă: 1 – sensibilitatea tactilă, ce solicită o dirijare rapidă; 2 – sensibilitatea ce solicită un înalt grad de localizare a stimului şi o gradare fină a intensităţii lui; 3 – sensibilitatea vibratorie (fazică); 4 – simţul poziţiei; 5 – sensibilitatea ce semnalizează mişcarea pe suprafaţa corpului.

Prin sistemul spinotalamic sînt conduse semnalele: 1 – dureroase; 2 – sensibilitatea termică; 3 – sensibilitatea tactilă crudă (neprelucrată), cu posibilităţi

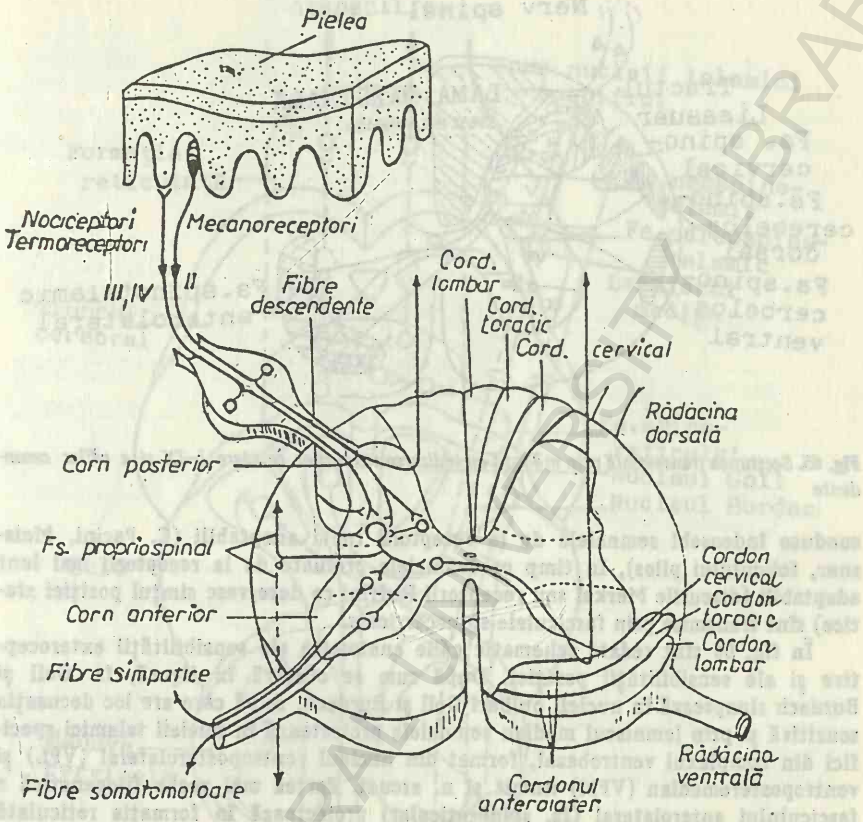


Fig. 64. Căile sensibilității exteroceptive. Aferențele ce pătrund prin rădăcina posterioară fac sinapsă cu deutoneuronul din cornul posterior, ale cărui eferențe pot lua 4 trasee: sinapsează cu neuronii somato- și visceromotori; dau naștere la fasciculul fundamental (propriospinal) sau formează fasciculul spinotalamic anterolateral. Colateralele fibrelor din grupa II pătrund în cordonul posterior formînd fasciculele Goll și Burdach. Sînt indicate 2 influențe inhibitorii asupra neuronilor din coarnele posterioare: ele acționează prin căi descendente, realizînd inhibiții pre- și postsinaptice și neuroni inhibitori intercalari. În partea dreaptă se observă dispoziția topografică a fasciculelor ascendente la nivelul măduvei spinării Cord.—cordon. (Schmidt)

mai reduse de localizare și de apreciere a intensității stimulului; 4 – semnalele de mîncărime și de gîdilat; 5 – excitațiile sexuale.

Calea spinocervicală. Multe colaterale desprinse de pe fibrele groase ale protoneuronilor sinapsează în stratul IV al măduvei spinării și zonele adiacente ale acestui strat (din cornul posterior), de unde pleacă axonii deutoneuronilor ce se grupează în **fasciculul spinocervical** localizat în partea posterioară a cordoanelor laterale (fig. 65). El urcă pînă în zona cervicală a măduvei sau chiar pînă la nivelul bulbului, unde sinapsează în nucleul cervical lateral al măduvei sau în nucleul Goll și Burdach din bulb. Axonii celui de al 3-lea neuron se încrucișează după care se atașează lemniscului median. Prin fasciculele cordoanelor posterioare sînt

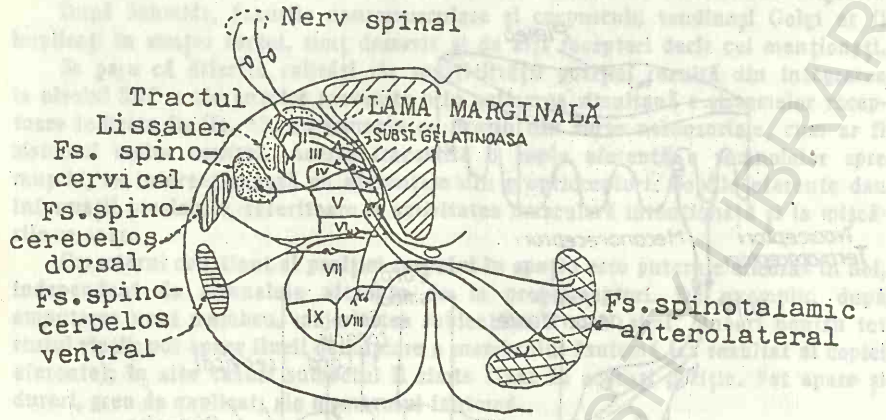


Fig. 65. Secțiunea transversală prin măduvă cu indicarea straturilor celulare I–IX și a căilor ascendente

conduse îndeosebi semnalele de la receptorii rapid adaptabili (C. Pacini, Meissner, foliculului pilos), în timp ce semnalele preluate de la receptorii mai lent adaptabili (discurile Merkel sau receptorii Ruffini ce deservesc simțul poziției statice) sînt transmise prin fasciculele spinocervicale.

În fig. 66 sînt redate schematic căile anatomice ale sensibilității exteroceptive și ale sensibilității poziției. După cum se observă în figură, fs. Goll și Burdach sinapsează în nucleii bulbari Goll și Burdach, după care are loc decusația senzitivă și prin lemniscul median semnalele proiectează în nucleii talamici specifici din complexul ventrobazal, format din nucleul ventroposterolateral (VPL) și ventroposteromedian (VPM) numit și n. arcuat. Partea mai veche filogenetică a fasciculului anterolateral **(fs. spinoreticulat)** proiectează în formația reticulată din trunchiul cerebral și în nucleii talamici nespecifici **(fs. paleospinotalamic). Fasciculul neospinotalamic,** filogenetic mai nou, proiectează în nucleii talamici specifici. Se consideră că el aparține sistemului lemniscal.

La nivelul trunchiului cerebral se atașează de lemniscul median fibrele senzitive ale nervului V, care îndeplinesc pentru zona capului funcția cordoanelor posterioare medulare pentru restul corpului.

În căile ascendente se află și **fibrele descendente, centrifuge,** ce pleacă din ariile corticale senzoriale corespunzătoare. Ele ajută la redarea fidelității semnalelor transmise, prin fenomenul de facilitare, și în controlul cantității de informație ce poate pătrunde în scoarța cerebrală (v. fig. 64).

Talamusul reprezintă ultimul releu al căilor sensibilității (cu excepția olfacției). Funcțional cuprinde 4 grupe de **nuclei (n.): specifici, nespecifici, motori și de asociație** (fig. 67).

Nucleul ventroposterolateral (VPL), în care proiectează lemniscului medial și fasciculul neospinotalamic, face parte din **n. specifici de releu,** alături de corpii geniculați (proiecția căilor vizuale și auditive) și n. arcuat (proiecția căii gustative). Nucleul VPL primește semnale din aria somestezică corticală, din lobii frontali și hipotalamus prin fasciculul medial prozencefalic, din formația reticulată

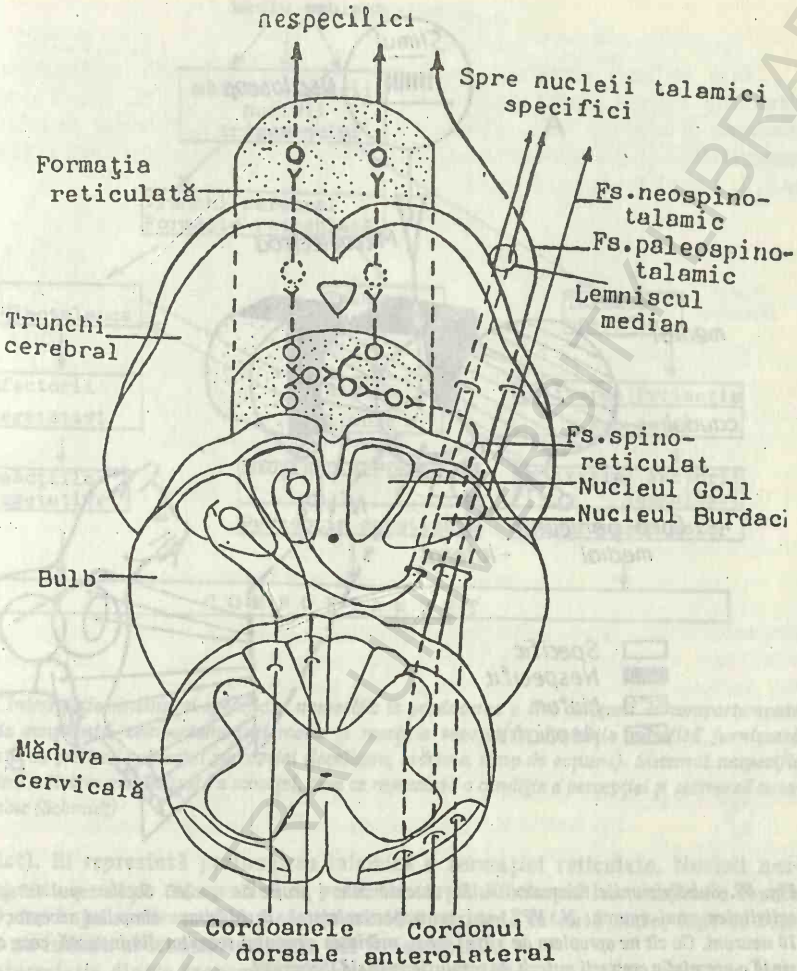


Fig. 66. Căile ascendente medulare. Fibrele din cordoanele posterioare după sinapsă în n. Goll şi Burdach se încrucişează şi formează lemniscul medial ce se termină în n. talamici specifici. Partea mai veche filogenetică a fs. anterolateral proiectează în formaţia reticulată (fs. spinoreticulat) şi în n. talamici nespecifici (fs. paleospinotalamic)

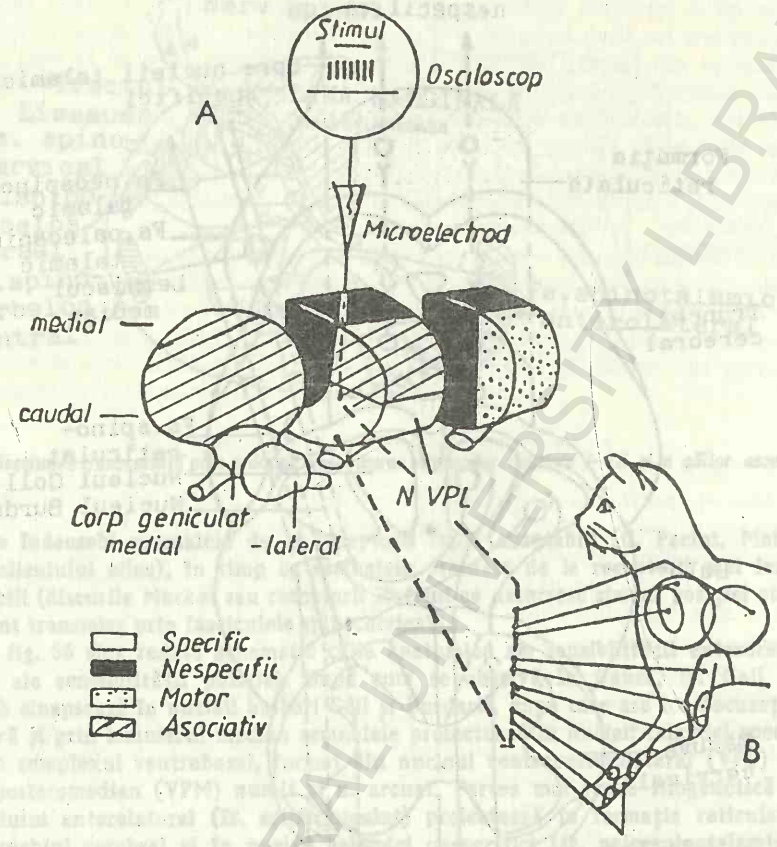


Fig. 67. Subdiviziunile talamusului. Se observă cele 4 grupe de nuclei. Osciloscopul înregistrează activitatea unui neuron. N. VPL — n. ventroposterolateral. B. Mărimea cîmpului receptor al celor 10 neuroni. Cu cît ne apropiem de vîrful labei, mărimea cîmpului receptor diminuează, ceea ce reprezintă o premisă a creşterii puterii de rezoluţie spaţială (Schmidt)

mezencefalică şi nucleii talamici nespecifici, care controlează activitatea globală a scoarţei cerebrale.

Nucleul VPL prezintă o organizare **somatotopică,** capul fiind proiectat în partea mediană a complexului, iar porţiunea caudală a corpului — în partea laterală a complexului. Fiecare neuron din nucleu este excitat de un singur fel de receptor.

Fibrele care sinapsează la acest nivel alcătuiesc **căile specifice de conducere,** căi specializate în conducerea unui singur tip de sensibilitate. Sensibilitatea poate fi condusă şi prin intermediul formaţiei reticulate, spre care vin colaterale pe toate căile specifice, în care se termină fasciculele speciale de tipul fs. spinoreticulat. Aceste căi polimodale formează **căile nespecifice de conducere,** terminate la nivelul talamusului în **n. talamici nespecifici** (intralaminari; ai liniei mediane;

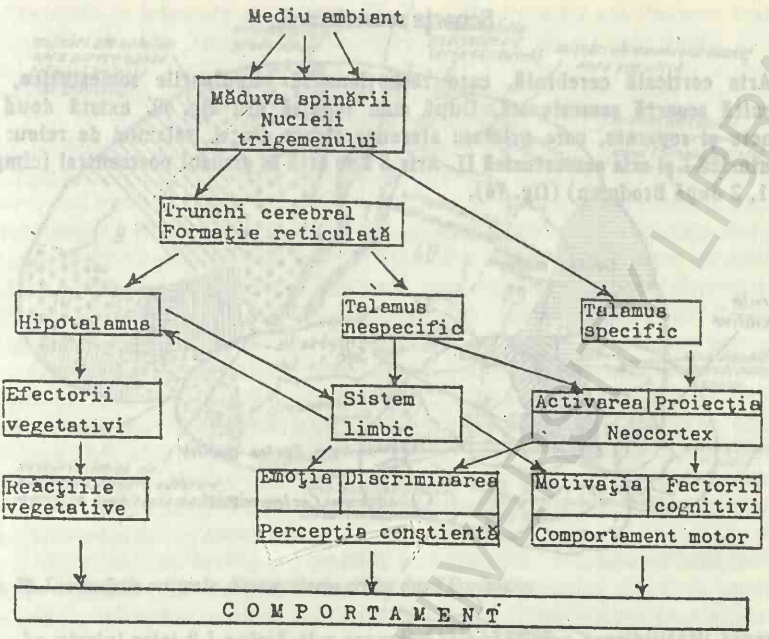


Fig. 68. Interrelația sistemului specific și nespecific în producerea a trei categorii de comportamente: percepția conștientă, comportamentul motor și reacțiile vegetative. Proiecția specifică furnizează informații cu privire la obiectul percepției (localizare, mărime, timp de acțiune). Sistemul nespecific determină activarea generalizată a scoarței, ceea ce reprezintă o condiție a percepției și activează sistemul limbic (Schmidt)

reticulat). Ei reprezintă prelungirea talamică a formației reticulate. Nucleii nespecifici n-au o relație topografică cu periferia corpului (cîmpul lor receptor e foarte întins), iar impulsurile ce ajung aici prezintă o perioadă latentă mare, fapt ce constituie un indiciu al transmiterii prin căi polisinaptice.

Interrelația dintre transmiterea specifică și nespecifică e indicată în fig. 68, din care rezultă că sistemul nespecific intervine atît în **perceperea conștientă** (prin menținerea tonusului zonelor corticale pe care proiectează căile specifice), cît și în conferirea **calităților afective** ale senzațiilor.

Nucleii talamici de asociație (dorsomedial, laterali și pulvinar) primesc conexiuni de la n. de proiecție și sînt legați cu zonele asociative corticale în sens aferent și eferent. Ei combină informațiile provenite de la diferite organe de simț, în colaborare cu diferite zone corticale (senzoriale și asociative), avînd rol în prelucrarea informațiilor senzoriale.

Datorită acestor funcții receptive, integrative și de relație cu corpii striați, sistemul limbic și neocortexul, talamusul reprezintă nu numai o stație de releu pe traseul căilor ascendente, ci o structură complexă, care integrează procesele senzoriale, motorii și vegetative.

Scoarţa somestezică

Aria corticală cerebrală, care recepţionează impulsurile somestezice, este denumită **scoarţă somestezică.** După cum rezultă din fig. 69, există două arii distincte şi separate, care primesc aferenţe direct din n. talamici de releu: **aria somestezică I şi aria somestezică II.** Aria S I se află în girusul postcentral (cîmpurile 3, 1, 2 după Brodman) (fig. 70).

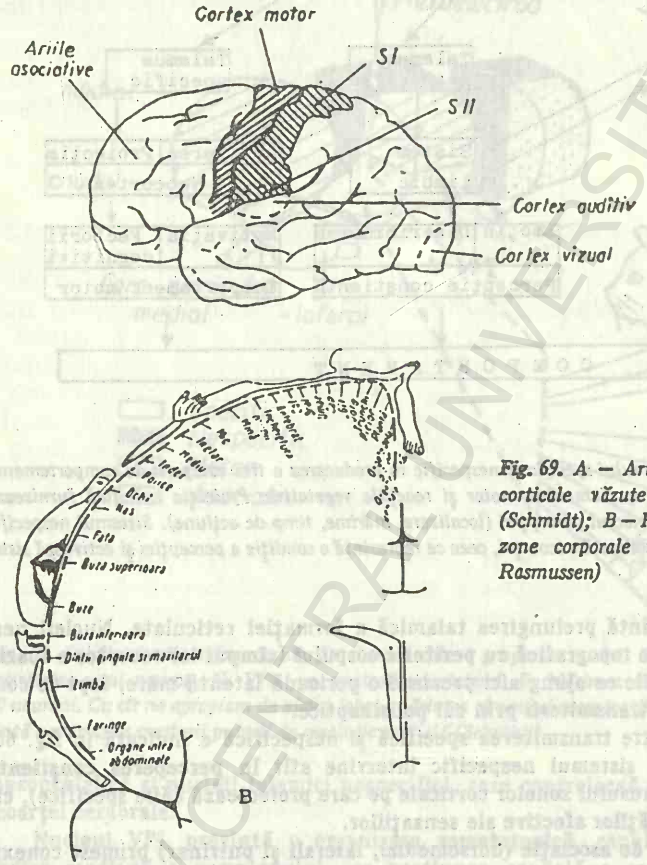


Fig. 69. A — Ariile senzoriale primare corticale văzute de pe faţa externă (Schmidt); B — Reprezentarea diferitelor zone corporale în aria S I (Penfild şi Rasmussen)

Reprezentarea grafică a diferitor zone somestezice ale corpului, pe aria de proiecţie din parietala ascendentă (**homunculus senzitiv**) (fig. 70 B) demonstrează că proiecţia corpului este **răsturnată, contralaterală** şi **disproporţională.** Se observă că zonele receptive ale corpului (mîna, buzele, faţa), fiind pronunţat discriminative în procesul de recepţie şi conţinînd un mare număr de receptori pe o unitate de suprafaţă, sînt bogat reprezentate în scoarţa cerebrală. La pisică şi şobolan, gura şi nasul reprezintă o zonă mare de proiecţie, în timp ce membrul anterior reprezintă o zonă relativ mică.

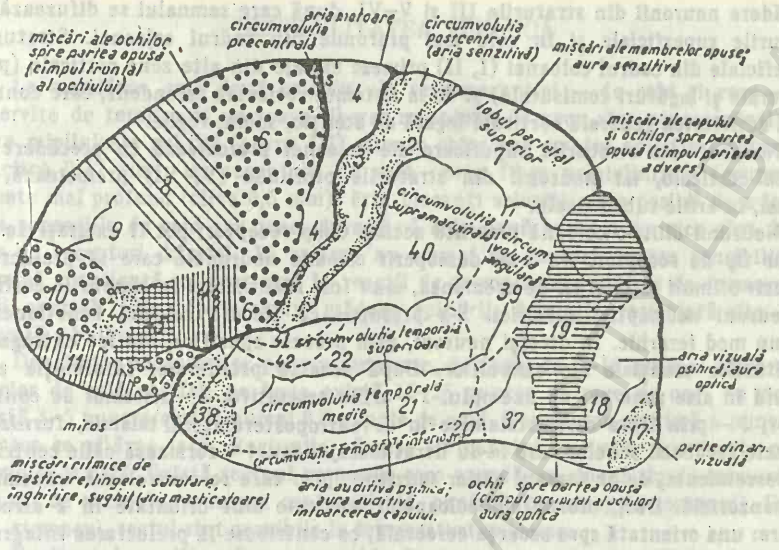


Fig. 70. Localizările corticale. Numerotarea ariilor după Brodmann

La nivelul ariei S I există şi o separare topografică a sensibilităţii kinestezice de cea tactilă. În profunzimea şanţului central se află proiecţia receptorilor musculari, din tendoane şi receptorii de întindere de la nivelul articulaţiilor. Aria de proiecţie a acestor receptori este adiacentă cu aria motorie (cîmpul 4) localizată anterior şi în care semnalele kinestezice contribuie la coordonarea funcţiei motorii. Urmează apoi aria de proiecţie kinestezică, cu proiecţia receptorilor tactili lent adaptabili, continuată de proiecţia receptorilor tactili rapid adaptabili şi de proiecţia semnalelor pornită din periost, fascii şi articulaţii.

Aria S II, în care semnalele somestezice ajung de la aria S I şi din nucleii talamici VPL şi ventroposteromedian (VPM) de pe ambele jumătăţi corporale (nu numai contralaterale), este localizată posterior sau inferior girusului postcentral şi pe peretele superior al scizurii laterale. În aria S II receptarea diferitor părţi ale corpului este mai puţin pronunţată decît în aria S I: faţa e proiectată anterior, braţele la mijloc, iar picioarele posterior. Ablaţia unor porţiuni din S II nu cauzează deficite senzoriale decelabile. Rolul ei în percepţia senzorială rămîne neclar. Stimularea ariei S II determină uneori mişcări complexe ale corpului, moment ce sugerează că ea este angajată în controlul senzorial al mişcărilor coordonate, bilaterale ale corpului.

Organizarea columnară a cortexului somestezic. Cortexul somestezic prezintă o organizare columnară (sub formă de coloane), orientată perpendicular pe suprafaţa scoarţei, de-a lungul celor 6 straturi corticale, pe un diametru de 0,33 — 1 mm. Fiecare coloană conţine circa 100 000 neuroni. Organizarea columnară a fost descoperită iniţial de Mountcastle la nivelul ariei S I, iar ulterior a fost identificată în toate zonele corticale (motorii, senzitive şi de asociaţie).

Neuronii din cadrul fiecărei coloane prezintă numeroase conexiuni pe verticală şi puţine legături pe orizontală. Aferenţele talamocorticale excită cu

precădere neuronii din straturile III şi V–VI, după care semnalul se difuzează în straturile superficiale şi în cele mai profunde din cadrul coloanei. Straturile superficiale din cadrul coloanei (I, II) primesc mesaje din alte zone corticale (prin colaterale şi legături comisurale) şi de la sistemul reticulat ascendent, care controlează activitatea generală corticală legată de atenţie, somn, veghe.

Neuronii din straturile superioare ale coloanei proiectează cu precădere în zonele corticale, iar neuronii din straturile profunde (V, VI) proiectează, în special, în ariile subcorticale.

Neuronii dintr-o coloană prezintă acelaşi cîmp receptor; pot fi excitaţi de un singur tip de receptor. Nu s-au descoperit coloane neuronale care să prelucreze exclusiv stimuli termici şi, de asemenea, n-au fost identificaţi în cîmpurile corticale neuroni nociceptivi specifici. S-a presupus că fiecare coloană funcţionează într-un mod ierarhic. În diverşi neuroni, prin procese specifice, are loc **extragerea trăsăturilor esenţiale** ale stimulilor. După această prelucrare, informaţia este trecută în alte zone ca, de exemplu: 1 – ariile asociative; 2 – sistemul de control motor; 3 – prin fibre corticotalamice în n. ventroposterolateral talamic, furnizînd semnale feedback zonelor care le-au livrat mesajul sau 4 – formează căile centrifuge, descendente, de pe traseul căilor senzitive, prin care se controlează transmiterea senzorială. Deci, eferenţele coloanelor corticale sînt orientate în 2 direcţii majore: una orientată spre scoarţa cerebrală, ce contribuie la prelucrarea integrativă a proceselor perceptuale, culminînd cu nivelele superioare ale percepţiei şi raţionamente creatoare legate de imaginea globală a corpului etc. Cealaltă componentă e orientată subcortical, influenţînd direct sau indirect receptorii şi semnalele senzitive ascendente, afectînd direct ori indirect funcţia sistemului ce controlează activitatea motorie.

Funcţia ariei S I. Folosind metoda extirpărilor extinse ale ariei S I, s-au constatat următoarele deficienţe: 1 – imposibilitatea localizării precise a senzaţiilor în diferite părţi ale corpului; o localizare grosieră poate însă fi făcută, indiciu ce arată că talamusul sau alte zone corticale în afara ariei S I pot efectua un grad de localizare; 2 – imposibilitatea stabilirii gradului de presare a corpului sau a greutăţii obiectelor; 3 – imposibilitatea recunoaşterii obiectelor la pipăit; 4 – imposibilitatea diferenţierii fine a temperaturii; 5 – imposibilitatea recunoaşterii orientării relative a diferitor părţi ale corpului (simţul poziţiei).

Aria asociativă somatică

Ariile 5, 7 ale lui Brodmann, localizate în lobul parietal în spatele ariei S I, îndeplinesc un important rol în descifrarea informaţiilor senzoriale ce pătrund în zona S I. Aceste zone formează **ariile asociative somatice.**

Excitarea electrică a ariilor asociative cauzează uneori apariţia unor senzaţii somatice complexe, cum este „simţirea" unui anume obiect (cuţit, minge etc.). Se pare că aceste arii combină informaţiile ce provin din aria S I pentru a le descifra sensul. Aria realizează aceste funcţii pe baza informaţiilor primite de la: 1 – aria S I; 2 – complexul ventrobazal talamic; 3 – alte arii talamice ce primesc proiecţii din complexul ventrobazal; 4 – cortexul vizual şi 5 – cortexul auditiv.

Extirparea ariilor asociative determină pierderea capacităţii de recunoaştere a obiectelor complexe cu ajutorul simţului tactil. Extirparea unilaterală a ariilor asociative face ca omul să uite de existenţa părţii contralaterale a corpului. Acest deficit senzorial este denumit **amorfosinteză.**

SENSIBILITATEA TERMICĂ

La mamifere, cele două calităţi ale termorecepţiei – de cald şi rece – sînt deservite de terminaţii nervoase libere: receptorii de rece sînt reprezentaţi prin fibre mielinizate subţiri (grupa III) situate chiar sub stratul epitelial (adîncimea de circa 0,17 mm); iar receptorii de cald – prin fibre nemielinizate (grupa IV) situate mai profund (circa 0,3 mm). Prin blocanţi selectivi este posibil de a împiedica senzaţiile de cald sau rece, dovadă că cele două calităţi termice sînt deservite de receptori diferiţi. Ei servesc nu numai ca senzori pentru sensibilitatea termică conştientă, ci participă în reacţii de termoreglare alături de termoreceptorii centrali (din hipotalamus, măduva spinării, formaţia reticulată din zona laterală a bulbului).

Densitatea receptorilor pentru rece este, de fapt, de 3–10 ori mai mare decît a celor de cald. Astfel, pe buze există 15–25 puncte de rece pe cm^2, pe degete există 3–5 puncte/cm^2 şi numai 0,4 puncte de cald. Densitatea maximă a punctelor de rece se află pe faţă. Regiunile păroase ale capului şi limba sînt foarte puţin sensibile la cald. Există regiuni corporale care posedă un singur tip de termoreceptori ca, de exemplu, mucoasa conjunctivală, penisul (cu excepţia coroanei). Esofagul, stomacul, rectul sînt sensibile la temperaturi extreme.

Excitantul specific atît pentru cald, cît şi pentru rece, este **variaţia de temperatură**. Există şi păreri cum că termosenzorii n-ar fi excitaţi direct de temperatură, ci de modificarea reacţiilor chimice de la nivelul receptorilor, cauzată de temperatură. Pragul de excitare pentru receptorii de rece reprezintă o scădere a temperaturii de 0,004° C/s, iar pentru receptorii de cald – o creştere a temperaturii de 0,001° C/s cu condiţia ca variaţia să dureze cel puţin 2 şi, respectiv, 3 s.

Termoreceptorii nu înregistrează temperatura obiectelor ca atare (nu funcţionează ca nişte termometre), ci temperatura pielii la adîncimea la care sînt acestea situate. Totodată explică de ce un obiect de metal şi unul de lemn, avînd aceeaşi temperatură, nu par la fel de reci sau la fel de calde (cele de metal conduc mai bine căldura sau frigul).

Senzaţia termică care apare în urma schimbării temperaturii depinde de: 1 – temperatura iniţială a pielii (v. Experienţa lui Weber cu 3 cristalizoare cu apă la temperatură diferită); 2 – viteza de schimbare a temperaturii; 3 – mărimea zonei corporale afectată de stimul. În cazul în care se stimulează o zonă corporală întinsă, semnalele termice se sumează. Într-adevăr, putem sesiza o variaţie termică de ordinul de 0,01°C, cînd ea acţionează asupra întregii suprafeţe corporale, în timp ce temperaturi de 100 ori mai mari s-ar putea să nu fie sesizate, dacă acţionează asupra unei zone restrînse. În acest din urmă caz, frigul ar putea determina apariţia răcelilor, deoarece semnalele termice nu ating valoarea pragului de excitare a mecanismelor termoreglatoare.

Adaptarea receptorilor. Termoreceptorii prezintă un mare grad de adaptabilitate, ceea ce explică variaţia în timp a senzaţiei termice după scufundarea sau ieşirea din apă a corpului cu o anumită temperatură. Totuşi, deoarece ei nu se adaptează pînă la stingere, ci răspund într-o oarecare măsură şi la starea termică staţionară, apar senzaţii termice, cu intensităţi mai reduse, chiar după expuneri îndelungate la diferite temperaturi. Modul cum răspund termoreceptorii la variaţia temperaturii este indicat în fig. 71.

Termoreceptori există şi la animale poikiloterme. Şarpele cu clopoţei prezintă termodetectori în zona capului, sensibili la raze infraroşii (fig. 72). Cu ajutorul lor

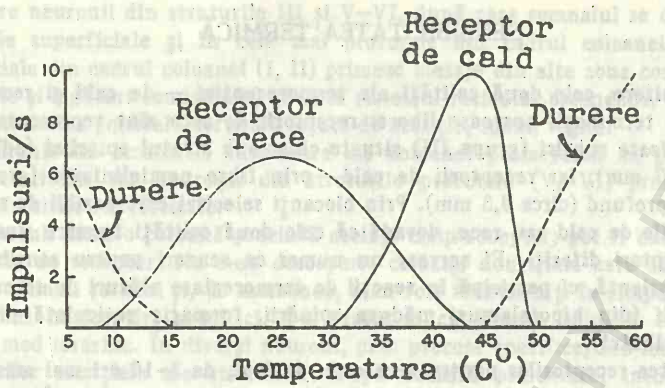


Fig. 71. Frecvența descărcărilor termoreceptorilor de cald, de rece și a fibrelor dureroase la variații termice (După Zotterman)

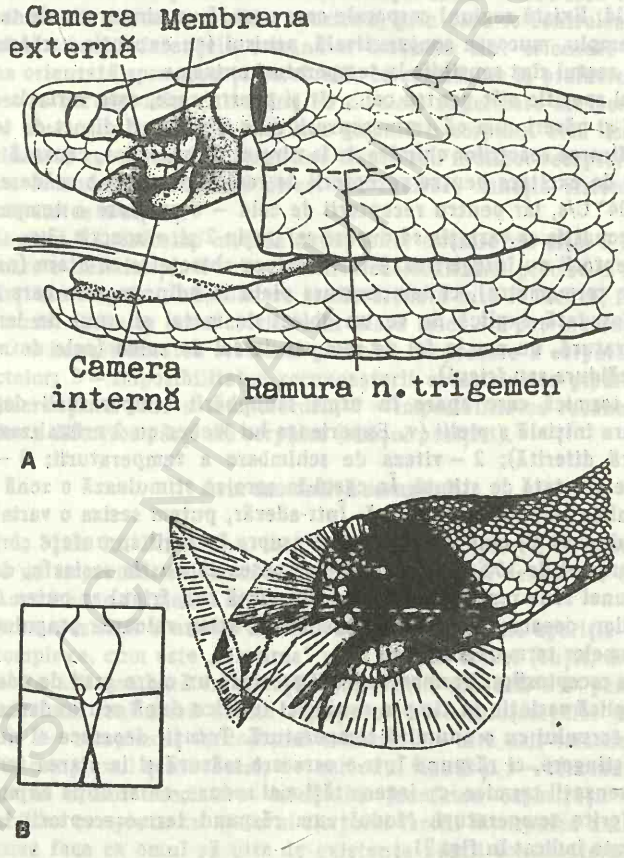


Fig. 72. Structura termoreceptorilor la șarpele cu clopoței. În B se observă posibilitatea de localizare a sursei de radiații infraroșii

poate localiza prezența unui animal cu sînge cald la distanța de 40 cm, cu condiția ca temperatura prăzii să fie cu 10°C superioară mediului ambiant. Tot cu ajutorul termosenzorilor ființarii descoperă prezența prăzii cu sînge cald.

La pești există termosenzori în sistemul liniei laterale. Ampulele Lorenzini de la elasmobranhii reacționează la rece.

Calea de conducere a termosensibilității. După pătrunderea în măduva spinării, semnalele termice sînt conduse cu cîteva segmente în sus sau în jos prin tractul Lissauer, după care sinapsează în straturile I, II și III din cornul posterior medular. Axonii deutoneuronilor după încrucișare formează porțiunea laterală a fs. anterolateral și se termină în : 1 – **formația reticulată** a trunchiului cerebral și 2 – **complexul ventrobazal** talamic. De la nivelul nucleilor talamici un număr redus de fibre proiectează în **aria somestezică** corticală.

SENSIBILITATEA DUREROASĂ

Durerea îndeplinește o funcție de protecție specială, indispensabilă unei vieți normale, informînd organismul asupra apariției în mediul vital al unor agenți nocivi, ce compromit integritatea și capacitatea funcțională.

Sensibilitatea dureroasă (nociceptivă) poate fi subdivizată într-un număr de calități, în funcție de locul de origine și caracterul durerii (fig. 73).

Receptorii algici (nociceptorii). Histologic, nociceptorii sînt terminații nervoase libere (diferite de mecanoreceptori puri sau termoreceptori puri), formate

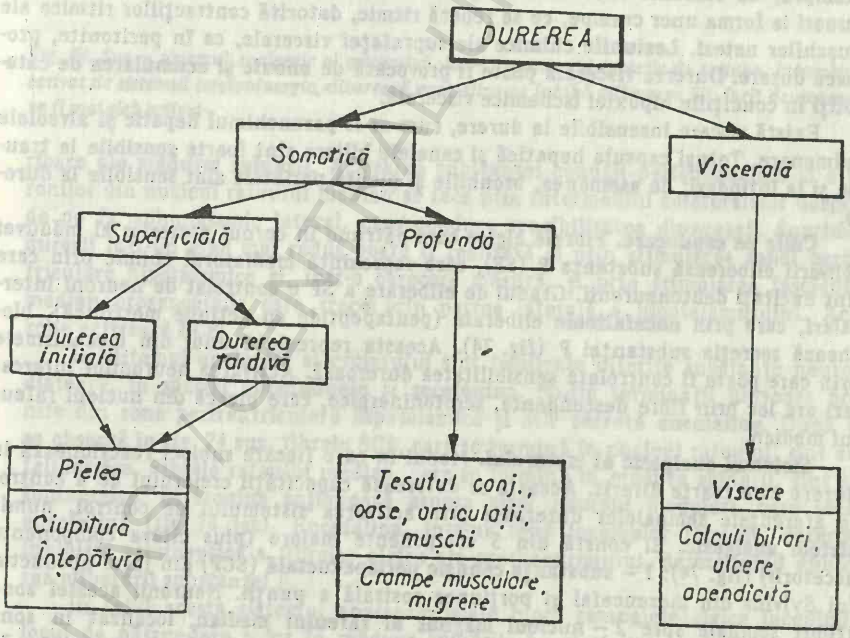


Fig. 73. Calitățile durerii, locul de origine și cîteva forme specifice de durere (Schmidt)

din fibre mielinizate (grupa III cu viteză de conducere de circa 11 m/s) sau nemielinizate (grupa IV, circa 1 m/s). Un stimul nociv generează o senzație dureroasă dublă: o **durere rapidă**, intensă și mai bine localizabilă și o **durere lentă**, cu caracter mai difuz, de arsură, care apare cu o latență mai mare. Durerea rapidă este condusă prin fibre din grupa III (A delta).

Densitatea receptorilor algici e foarte mare în tegument, lucru ce conferă o capacitate mare de discriminare a localizării senzațiilor dureroase, spre deosebire de viscere unde densitatea este mai redusă.

Spre deosebire de alți receptori, nociceptorii **nu se adaptează** deloc sau aproape deloc. De fapt, în multe cazuri, odată cu prelungirea acțiunii agentului care a provocat durerea, pragul excitării scade (sensibilitatea crește). Această creștere a sensibilității receptorilor dureroși se numește **hiperalgezie**. Prin lipsa adaptării, nociceptorii informează continuu asupra pericolului persistenței stimulului care a provocat durerea.

Excitantul receptorilor algici este reprezentat prin diferiți **stimuli** (mecanici, termici, chimici) **de intensitate mare**. Acești stimuli determină apariția la nivelul țesuturilor a unor substanțe ca **bradichinina, histamina, serotonina, prostaglandine, acizi, ioni de K^+ în exces, acetilcolina, enzime proteolitice**, care sînt responsabile de excitarea receptorilor dureroși. Într-adevăr, aceste substanțe acționează în doze infime și pot fi găsite în piele după aplicarea unui stimul nociv. Prin același mecanism reacționează și **nociceptorii termici**, care încep să descarce la temperatura pielii de circa 45°C.

Nociceptorii viscerali se excită prin **distensia organelor** cavitare provocată, de exemplu, de ocluziile intestinale. **Spasmul organelor** determină o durere, care, deseori ia forma unor crampe, ce se repetă ritmic, datorită contracțiilor ritmice ale mușchilor netezi. **Leziunile chimice** ale suprafeței viscerale, ca în peritonite, provoacă durere. Durerea viscerală poate fi provocată de **anoxie** și **acumularea de cataboliți** în condițiile hipoxiei ischemice viscerale.

Există viscere insensibile la durere, cum ar fi parenchimul hepatic și alveolele pulmonare. Totuși capsula hepatică și canalele biliare sînt foarte sensibile la traume și la întinderi; de asemenea, bronhiile și pleura parietală sînt sensibile la durere.

Căile de conducere. Fibrele algice care pătrund în cornul posterior al măduvei spinării eliberează substanța P (SP), care reprezintă mediatorul chimic prin care sînt excitați deutoneuronii. Gradul de eliberare a SP e controlat de neuroni intercalari, care prin **encefalinele** eliberate (pentapeptide cu acțiune morfinică), blochează secreția substanței P (fig. 74). Aceasta reprezintă unul din mecanismele prin care poate fi controlată sensibilitatea dureroasă. Activarea neuronilor intercalari are loc prin fibre descendente, serotoninergice, care pleacă din nucleul rafeului median.

Sistemul analgezic al creierului. Modul în care fiecare subiect reacționează la durere este foarte diferit. Aceasta se datorează capacității creierului de a controla aferențele semnalelor dureroase prin activarea sistemului de control, numit **sistem analgezic**. El constă din 3 componente majore (plus cîteva componente accesorii) (fig. 74): 1 – **substanța cenușie periapeductală (SCP)** din jurul apeductului Sylvius din mezencefal și porțiunea rostrală a punții. Neuronii acestei zone trimit semnale spre 2 – **nucleul magnus al rafeului median**, localizat în zona caudală a punții și partea rostrală a bulbului. De aici semnalele sînt transmise în măduva spinării în 3 – **complexul inhibitor al durerii**, localizat în coarnele poste-

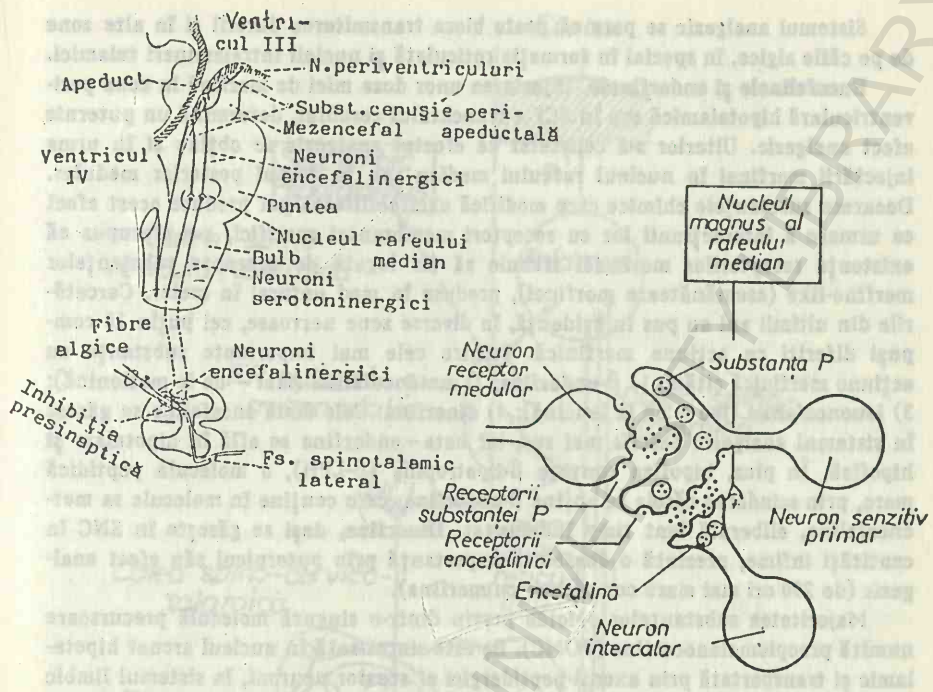


Fig. 74. Sus — sistemul analgezic al creierului. Jos — mecanismul ipotetic de acţiune. Interneuronul, activat de sistemul serotoninergic, eliberează encefaline ce inhibă eliberarea SP, încît deutoneuronul va fi mai slab activat.

rioare ale măduvei spinării. Activarea substanţei cenuşii periapeductale şi a neuronilor din nucleul rafeului median se face prin intermediul colateralelor desprinse de pe fs. spinotalamic lateral, care conduce sensibilitatea dureroasă. Suprimarea durerii într-un grad mai redus poate fi realizată şi prin stimularea zonei periventriculare hipotalamice şi, într-o oarecare măsură, şi prin stimularea fasciculului median prozencefalic care trece prin partea laterală a hipotalamusului. Aceste zone activează SCP.

În sistemul analgezic al creierului sînt implicate diferite substanţe neuromediatoare, în special **encefalinele** şi **serotonina**. Multe terminaţii nervoase provenite din zona periventriculară hipotalamică şi SCP secretă **encefaline**. După cum se observă în fig. 74 sus, fibrele SCP, care se termină în nucleul rafeului, sînt encefalinergice. Fibrele rafeului median, care se termină în măduva spinării, sînt serotoninergice. Serotonina acţionează asupra altor neuroni medulari, care secretă encefalină (fig. 74 jos). Encefalina, într-un mod incomplet lămurit, determină inhibiţia presinaptică a fibrelor algice ale protoneuronului, determinînd diminuarea eliberării substanţei P.

În felul acesta sistemul analgezic poate bloca semnalele algice începînd cu locul de pătrundere a lor în măduva spinării. Acest sistem poate bloca şi unele reflexe locale, cauzate de stimuli dureroşi, ca, de exemplu, reflexul de flexie.

Sistemul analgezic se pare că poate bloca transmiterea durerii şi în alte zone de pe căile algice, în special în formaţia reticulată şi nucleii intralaminari talamici.

Encefalinele şi endorfinele. Injectarea unor doze mici de morfină în zona periventriculară hipotalamică sau în SCP a trunchiului cerebral, determină un puternic efect analgezic. Ulterior s-a constatat că efectul analgezic se obţine şi în urma injectării morfinei în nucleul rafeului median sau în corpul posterior medular. Deoarece substanţele chimice care modifică excitabilitatea pot produce acest efect ca urmare a interacţiunii lor cu receptori membranari specifici, s-a presupus că existenţa receptorilor morfinici trebuie să fie legată de prezenţa substanţelor morfine-like (asemănătoare morfinei), produse în mod natural în creier. Cercetările din ultimii ani au pus în evidenţă, în diverse zone nervoase, cel puţin 18 compuşi diferiţi cu acţiune morfinică. Printre cele mai importante substanţe cu acţiune morfinică citãm: 1) β-endorfina; 2) metencefalina (met – de la metionină); 3) leuencefalina (leu – de la leucină); 4) dinorfina. Cele două encefaline se găsesc în sistemul analgezic descris mai sus, iar beta–endorfina se află în hipotalam şi hipofiză. În plus, hipofiza conţine β-lipotropina (β-LPH), o moleculă peptidică mare, prin scindarea căreia se obţine β-endorfina, care conţine în molecula sa metencefalina, eliberată lent timp îndelungat. Dinorfina, deşi se găseşte în SNC în cantităţi infime, prezintă o deosebită importanţă prin puternicul său efect analgezic (de 200 ori mai mare comparativ cu morfina).

Majoritatea substanţelor opioide provin dintr-o singură moleculă precursoare numită proopiomelanocortina (POMC). Ea este sintetizată în nucleul arcuat hipotalamic şi transportată prin axonii peptidergici ai acestor neuroni, în sistemul limbic şi mezencefal. Prin acţiunea enzimelor proteolitice asupra POMC rezultă, în primul rînd, ACTH şi beta-LPH. Din scindarea ACTH-ului rezultă alfa melanotropina (α-MSH) şi CLIP (corticotrophin-like intermediar lobe peptide-peptidul corticotropin-like al lobului intermediar), iar din beta-LPH rezultă, în final, beta-MSH şi beta-endorfina, ultima conţine în molecula sa metencefalina.

Majoritatea axonilor deutoneuronilor medulari se încrucişează la nivelul comisurii anterioare şi pătrund în substanţa albă formînd la început fs. spinotalamice laterale, care sinapsează în nucleii talamici din complexul ventrobazal şi n. intralaminari; iar apoi şi căile spinoreticulate, care cuprind circa 3/4 – 9/10 din totalul fibrelor ce conduc sensibilitatea algică şi produc multiple relee în formaţia reticulată, de unde proiectează spre talam, hipotalam şi alte zone diencefalice sau corticale. Fibrele care conduc sensibilitatea dureroasă lentă, de arsură, după releu în formaţia reticulată, sinapsează în nucleii intralaminari talamici (fig. 75). Axonii altor neuroni medulari nu se încrucişează la nivelul măduvei, ci formează fs. spinocervical ipsilateral, ce mai întîi sinapsează în nucleul cervical superior, şi apoi se încrucişează şi proiectează în talamus.

Rolul formaţiei reticulate a talamusului şi scoarţei cerebrale în aprecierea durerii. Extirparea scoarţei somestezice nu înlătură durerea. De aceea se consideră că semnalele dureroase, care se opresc în formaţia reticulată, talamus şi alte zone subcorticale, determină perceperea conştientă a durerii. Aceasta nu exclude intervenţia scoarţei cerebrale în acest proces. Într-adevăr, excitarea electrică a scoarţei cerebrale determină în 3% din cazuri apariţia unor dureri uşoare. Se con-

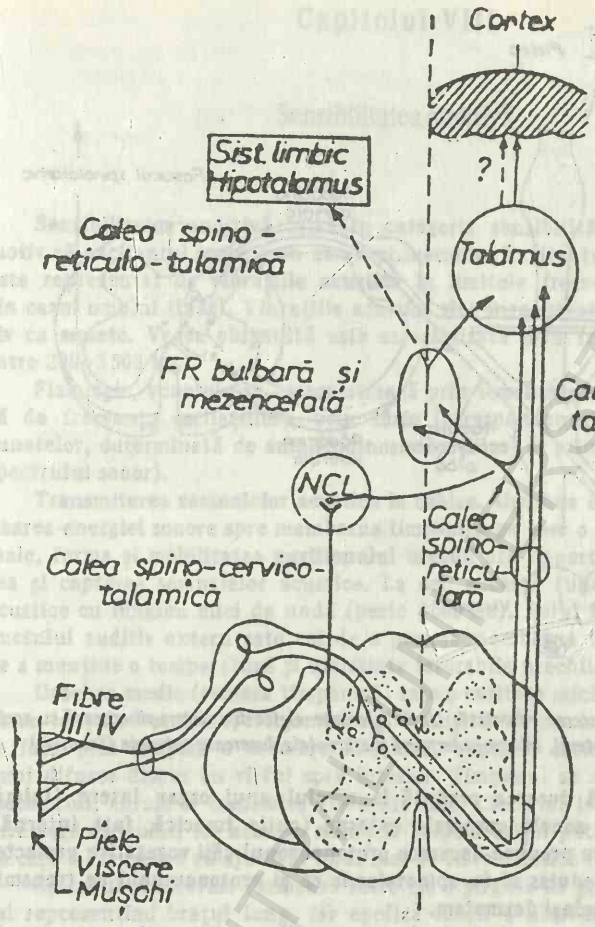


Fig. 75. Căile sensibilităţii dureroase. NCL-nucleul cervical lateral (Din Haulică şi col.)

sideră că scoarţa joacă un rol important în interpretarea calităţii durerii, iar perceperea durerii ar putea rezulta din activitatea centrilor subcorticali.

Localizarea durerii somatice. În localizarea durerii se pare că intervine excitarea simultană atît a receptorilor de durere cît şi a celor tactili. Tipul acut de durere poate fi localizat în cadrul limitei de 10–20 cm de zona agresionată. Durerea lentă, transmisă prin fibre C, poate fi localizată numai grosier (de exemplu, durerea într-un membru, fără a cunoaşte precis zona). Aceasta rezultă în proiecţia difuză, la nivelul trunchiului cerebral şi a talamusului, a fibrelor ce conduc acest tip de durere.

Calea durerii viscerale urmează drumul nervilor vegetativi (splanhnic, pelvic şi alte căi) şi pătrunde în măduva spinării prin ramurile comunicante albe ale nervilor vegetativi (fig. 76). Din aceeaşi figură putem aprecia şi modul de fixare a

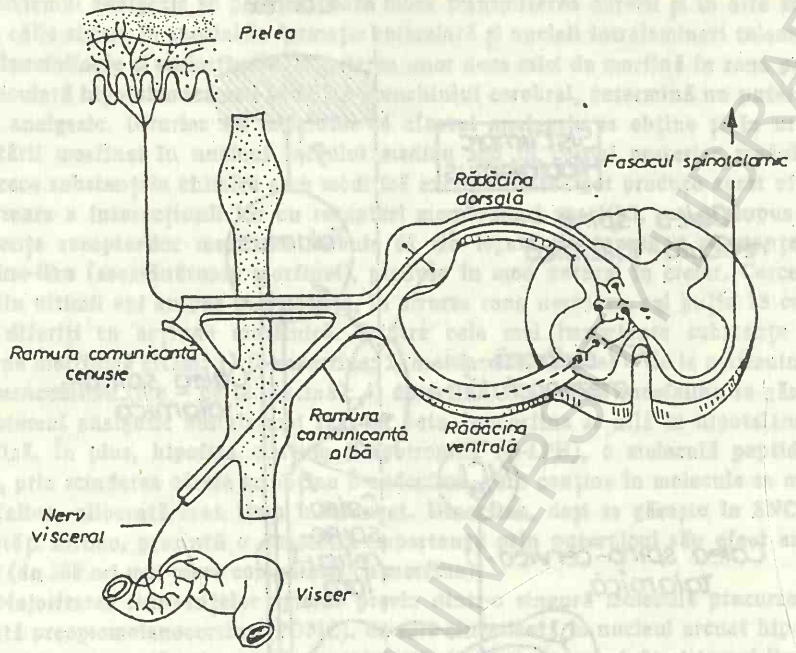


Fig. 76. Căile ce deservesc durerea raportată. Unele aferențe algice din viscere sinapsează cu aceiași neuroni ai fs. spinotalamic lateral, în care se termină și aferențele dureroase cutanate (Schmidt)

durerii raportate, adică durerea produsă la nivelul unui organ intern (inimă), reflectată (simțită) în zonele corporale externe (cutia toracică, fața internă a brațului). Acest lucru se produce deoarece protoneuronul căii vegetative proiectează pe același neuron medular al fs. spinotalamic ca și protoneuronul ce transmite durerea cutanată din același dermatom.

Aferențele viscerale contribuie la formarea căilor polisinaptice, pornite din măduva spinării sau din trunchiul cerebral (pentru sensibilitățile deservite de nervii cranieni) și numite **sistem ascendent de proiecție vegetativă (arhispinotalamic).** După numeroase sinapse la nivelul substanței cenușii a trunchiului cerebral, ajung în fasciculul median prozencefalic (MFB), de unde proiectează în diverse regiuni diencefalice (în special în hipotalamus) și telencefalice. Unii neuroni contribuie la formarea fs. spinotalamic, ce prin releul talamic proiectează pe scoarța cerebrală. Proiecțiile vegetative corticale sînt rare, difuze și în condiții de activitate normală nu sînt conștiente. Ele devin conștiente doar în cazul activării masive a aferențelor viscerale.

Capitolul VIII

Sensibilitatea auditivă

Sensibilitatea auditivă intră în categoria sensibilității mecanoreceptive, pe motiv că excitantul sonor e un excitant mecanic. Excitantul specific pentru ureche este reprezentat de **vibrațiile acustice** în limitele frecvențelor de 20–20 000 Hz (în cazul omului tînăr). Vibrațiile acustice sînt înregistrate prin analizatorul auditiv ca **sunete**. Vocea obișnuită este caracterizată prin frecvențe sonore cuprinse între 200–3 500 Hz.

Fiziologic, sunetele se caracterizează prin **tonalitate** sau înălțime (determinată de frecvența oscilațiilor), prin **tărie** (corespondentul fizic este intensitatea sunetelor, determinată de amplitudinea vibrațiilor) și prin **timbru** (corespondentul spectrului sonor).

Transmiterea semnalelor acustice la cohlee. **Urechea externă** servește la canalizarea energiei sonore spre membrana timpanică pe care o pune în vibrație. La animale, forma și mobilitatea **pavilionului urechii** are importanță majoră în localizarea și captarea semnalelor acustice. La om, această funcție o realizează undele acustice cu lungimi mici de undă (peste 3 000 Hz). Rolul fiziologic de bază al conductului auditiv extern este cel de a proteja membrana timpanului de lovituri și de a menține o temperatură și umiditate favorabile urechii.

Urechea medie (camera timpanică) este o cavitate mică plină cu aer, prevăzută cu un lanț de 3 oscioare, 5 ligamente și 2 mușchi. Comunicarea cu urechea externă se face prin **timpan**, o membrană conică, eliptică, asemănătoare cu membrana unui difuzor dispus cu vîrful spre interior. Timpanul se sprijină pe 2 apofize ale **ciocanului**, căruia îi transmite vibrațiile sale. Ciocanul le transmite **nicovalei**, cu care este articulat, iar aceasta **scăriței**. Talpa scăriței pătrunde în **fereastra ovală** pe care o etanșează cu ajutorul unui inel de fibre elastice (fig. 77).

Ciocanul și nicovala formează între ele o pîrghie de gradul I, mînerul ciocanului reprezentînd brațul lung, iar apofiza lungă a nicovalei articulată cu scăriță reprezintă brațul scurt al pîrghiei.

Timpanul este pus în vibrație de undele acustice și are un grad redus de inerție, ceea ce face ca mișcările lui să se oprească imediat ce excitantul sonor nu mai acționează. La frecvențele undelor sonore sub 3 000 Hz, oscioarele se mișcă ca un corp rigid, iar mișcările scăriței sînt asemeni unui piston ce pune în mișcare perilimfa din rampa vestibulară.

Funcția primară a urechii medii este de a cupla eficient mișcările aerului cu mediul apos al urechii interne. Pentru a determina vibrarea lichidului, care prezintă o inerție mult mai mare comparativ cu aerul, este necesară o presiune mult mai mare. Aceasta se realizează: 1 – prin concentrarea de circa 13 ori a undelor acustice la nivelul ferestrei ovale, datorită suprafeței mai mici a acesteia în raport cu suprafața timpanului (circa 43 mm^2/3,2 mm^2); 2 – sistemul de pîrghii amplifică forța de mișcare a scăriței de circa 1,3 ori, fără să mărească amplitudinea de mișcare a tălpii scăriței, la fiecare vibrație acustică. În felul acesta rezultă o creștere de circa 17 ori a presiunii, ce acționează asupra perilimfei din rampa vestibulară, față de presiunea exercitată de undele acustice asupra timpanului.

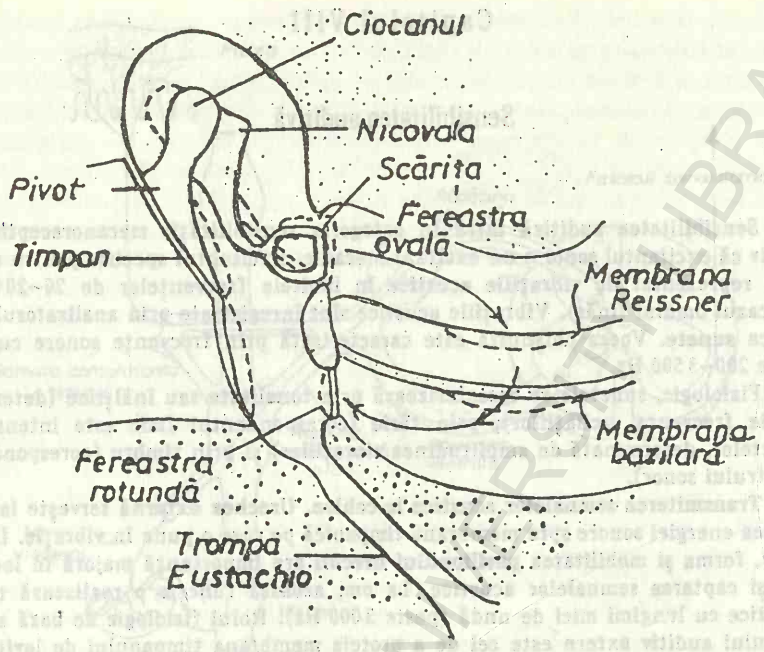


Fig. 77. Schema mișcării celor 3 oscioare auditive. Trompa lui Eustachio are funcția de egalare a presiunilor pe cele 2 fețe ale timpanului. Ea se deschide în timpul deglutiției

Amortizarea sunetelor. Cînd sistemul osicular transmite semnale acustice puternice înaintea ori în timpul vocalizării, are loc contracția mușchilor stapedius și tensor timpani după o latență de numai 15 ms. Mușchiul tensor timpani, inervat de nervul V, trage mînerul ciocanului în interior, iar mușchiul stapediul (inervat de facial) deplasează scărița spre exterior. Aceste două forțe contrare determină un mare grad de rigiditate a sistemului de oscioare, reducînd conducerea spre cohlee a vibrațiilor cu o frecvență sub 1 000 Hz. Prin acest **act de atenuare** (care nu e numai reflex, deoarece acționează și înainte de vocalizare) se poate reduce tăria sunetelor cu 30—40 dB. Acest mecanism intervine și în adaptarea auzului la sunetele de diferite intensități.

Anatomia funcțională a cohleei. Cohleea reprezintă un sistem de 3 tuburi, răsucite de 2,5 ori (la om) în jurul unui ax central numit **columelă** (modiol) (fig. 78). Cele 3 tuburi diferite, suprapuse, reprezintă **rampa** (scala) **vestibulară, rampa mediană (cohleară)** și **rampa timpanică.** Rampa vestibulară este separată de rampa mediană prin **membrana vestibulară** (Reissner), iar rampa timpanică este separată de cea mediană prin **membrana bazilară.**

Pe suprafața membranei bazilare se află **organul lui Corti** ce conține **celule cu cili** (celule auditive), care reprezintă receptorul.

Figura 78 redă schematic o cohlee desfășurată, pentru a indica părțile sale funcționale. În această figură, membrana vestibulară este omisă. Ea este atît de subțire și se deplasează atît de ușor, încît nu opune nici o rezistență în calea tre-

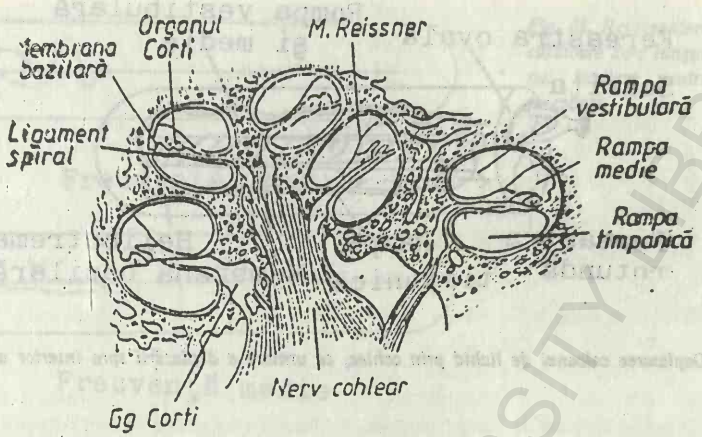


Fig. 78. Cohleea (după Guyton)

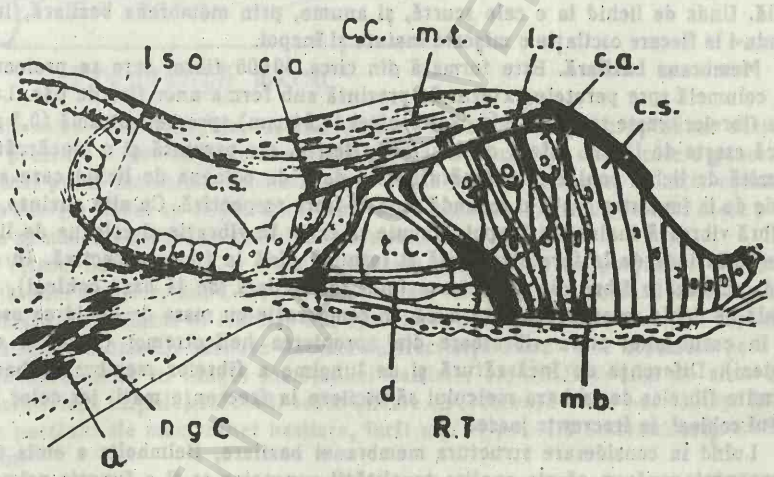


Fig. 79. Structura organului Corti: RT — rampa timpanică; CC — rampa cohleară; t. c. — tunelul Corti; l. s. o. — lama spirală osoasă; c. s. — celule de susținere; c. a. — celule auditive; m. t. — membrana tectoria; l. r. — lama reticulară; m. b. — membrana bazilară; d — dendrită; n. g. c. — gangl. Corti (Roșca)

cerii vibrațiilor acustice din scala vestibulară în scala medie. Membrana vestibulară are rolul de a separa endolimfa, a cărei compoziție e asemănătoare lichidului intracelular, de perilimfă cu compoziție asemănătoare lichidului extracelular ($Na > K$).

Capătul distal al rampei vestibulare și rampei timpanice comunică prin **helicotremă.** Cînd scărița se deplasează foarte lent spre interior, perilimfa din scala vestibulară este împinsă prin helicotremă în scala timpanică, care determină bombarea în afară a membranei ferestrei rotunde. În cazul în care scărița execută

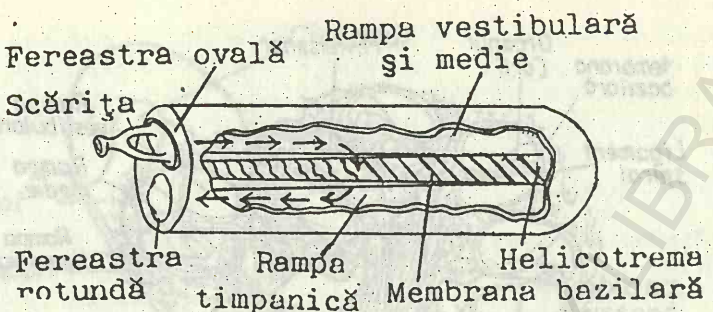


Fig. 80. Deplasarea coloanei de lichid prin cohlee, ca urmare a deplasării spre interior a scăriţei (Guyton)

mişcări de oscilare rapidă, lichidul nu are timpul necesar să treacă pînă la helicotremă şi de aici spre fereastra rotundă de unde să se reîntoarcă spre fereastra ovală. Unda de lichid ia o cale scurtă, şi anume, prin membrana bazilară, imprimîndu-i la fiecare oscilaţie o mişcare înainte şi înapoi.

Membrana bazilară. Este formată din circa 30 000 fibre, care se proiectează din columelă spre peretele extern. Se prezintă sub forma unor fire de păr. Lungimea fibrelor creşte treptat de la baza cohleei (0,04 mm) spre helicotremă (0,5 mm), adică creşte de 12 ori. Afară de lungime diferită, ele prezintă şi o „încărcătură" diferită de lichid cohlear. Încărcătura este dată de coloana de lichid care se întinde de la fereastra ovală şi rotundă pînă la fibra respectivă. Cu alte cuvinte, cînd o fibră vibrează înainte şi înapoi, trebuie să intre în vibraţie şi coloana de lichid, care se întinde de la fereastra ovală şi rotundă pînă la fibra respectivă. În cazul cînd oscilează o fibră din apropierea ferestrelor (deci, de la baza cohleei), masa totală de lichid ce oscilează este mică, în comparaţie cu masa de lichid ce oscilează în cazul unei fibre vibratoare din apropierea helicotremei (deci, la vîrful cohleei). Diferenţa de încărcătură şi de lungime a fibrelor membranei bazilare permite fibrelor de la baza melcului să oscileze la frecvenţe mari, iar celor de la vîrful cohleei, la frecvenţe joase.

Luînd în considerare structura membranei bazilare, Helmholtz a emis **teoria rezonanţei,** conform căreia analiza tonalităţii sunetelor ar fi o funcţie primară a cohleei, deoarece fibrele membranei bazilare ar reprezenta o serie de rezonatori, iar zona în care fibrele sînt puse în vibraţie maximă, ca urmare a intrării lor în rezonanţă la frecvenţa oscilaţiilor acustice, ar constitui singura bază pe care creierul poate diferenţia tonalităţile. Vom vedea că membrana bazilară nu vibrează fragmentar în zonele de rezonanţă, ci în totalitatea ei, cu amplitudine diferită în funcţie de tonalitatea sunetelor. Aceasta este **teoria undei călătoare** (von Békésy).

Transmiterea undei călătoare în cohlee. Efectul iniţial, produs de deplasarea scăriţei în cohlee, se exercită asupra porţiunii iniţiale a membranei bazilare, determinînd bombarea ei în direcţia ferestrei rotunde. Datorită elasticităţii fibrelor membranei bazilare, această bombare a membranei generează o undă care „călătoreşte" de-a lungul membranei bazilare. Deplasarea undei de-a lungul membranei bazilare poate fi comparată cu deplasarea undei pulsului de-a lungul peretelui vascular. După cum rezultă din fig. 81, fiecare undă are o amplitudine

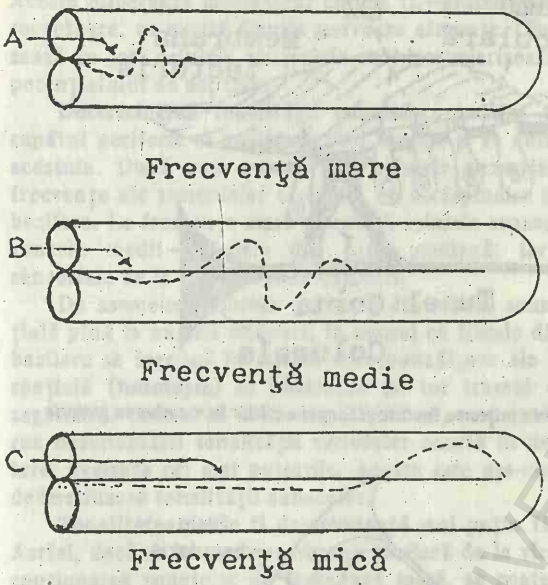


Fig. 81. Reprezentarea undelor călătoare de-a lungul membranei bazilare pentru diverse frecvenţe

relativ mică la origine, dar devine maximă în acea zonă a membranei bazilare, care prezintă o frecvenţă de rezonanţă, egală cu frecvenţa undei care a generat-o. În acest punct membrana bazilară poate oscila înainte şi înapoi cu atîta uşurinţă, încît energia undei se dispersează complet. Ca urmare, unda dispare în acest punct şi nu se mai deplasează în restul membranei.

Viteza de deplasare a undei călătoare este mare pe porţiunea iniţială a membranei bazilare, după care scade treptat. Aceasta se datorează coeficientului de elasticitate ridicat al fibrelor din apropierea scăriţei. Viteza iniţială rapidă de transmitere a undelor permite undelor cu frecvenţă mare să se deplaseze pe o distanţă apreciabilă în lungul membranei bazilare, separîndu-le una de alta. Fără această viteză iniţială crescută, toate undele cu frecvenţă mare s-ar contopi în primele porţiuni ale membranei bazilare, încît n-ar fi posibilă descriminarea frecvenţei lor.

Funcţionarea organului Corti. Organul Corti, localizat pe suprafaţa fibrelor membranei bazilare, conţine receptorul, reprezentat printr-un rînd intern de celule auditive, care numără circa 3500 celule şi 3–4 rînduri de celule auditive externe, avînd în total circa 20000 celule. Fiecare celulă externă conţine circa 100 de **stereocili**, iar cele interne conţin circa 1/2 din acest număr. **Chinocilii** (v. aparatul vestibular) sînt absenţi, dar corpusculii lor bazali sînt prezenţi şi se pare că sînt implicaţi în procesul de transducţie. Baza celulelor senzoriale este înconjurată de o reţea de fibre nervoase, reprezentînd dendritele neuronilor senzitivi din ganglionul spiral Corti, localizat în columelă. Axonii neuronilor din ganglionul Corti formează nervul cohlear. Figura 82 ilustrează mecanismul prin care oscilaţia membranei bazilare excită celulele senzoriale. Părţile superioare ale celulelor cu cili sînt strîns legate în **lama reticulară**. Această lamă e foarte rigidă şi se continuă cu pilierii tunelului Corti, care se sprijină pe fibrele membranei bazilare. Deci, fibrele membranei bazilare, pilierii şi lama reticulară se deplasează ca o singură

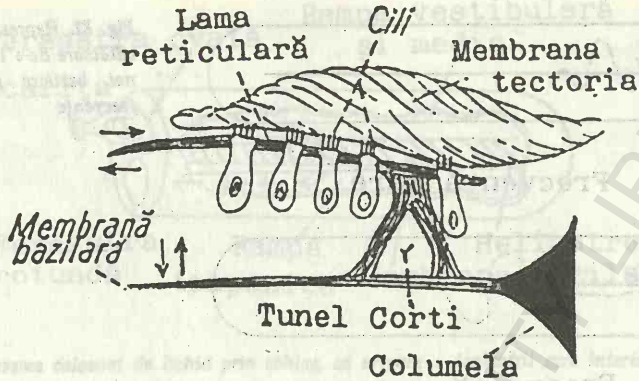


Fig. 82. Stimularea celulelor senzoriale prin mişcarea înainte şi înapoi a cililor în membrana tectoria

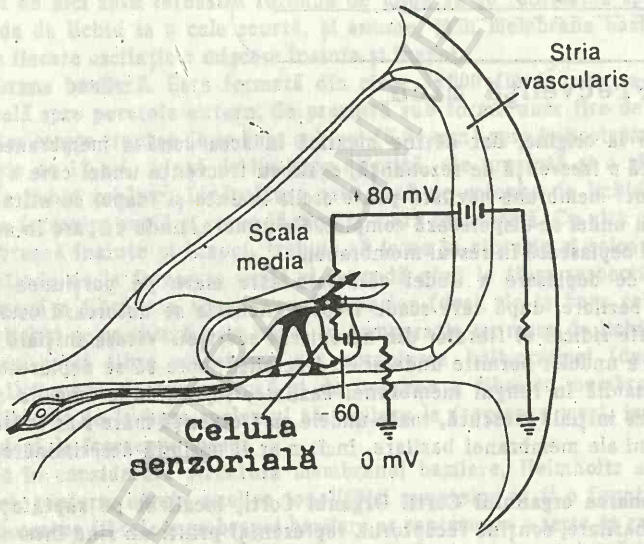


Fig. 83. Potenţialul endocohlear de +80 mV în raport cu perilimfa, aflat în serie cu potenţialul de repaus de −60 mV al celulelor cu cili (Davis)

unitate. Deplasarea în sus a fibrelor membranei bazilare determină o legănare a lamei reticulare în sus şi spre columelă (interior). Deplasarea în sus a membranei bazilare determină înclinarea stereocililor în direcţia chinocilului lipsă, ceea ce determină o creştere a conductanţei membranei receptoare. Deoarece există un gradient de potenţial între spaţiul endolimfatic (+80 mV), menţinut prin procesele chimice din stria vasculară şi interiorul celulelor receptoare (−60 mV) de circa 140 mV (80 + 60 mV) (fig. 83), modificarea conductanţei membranei receptoare este asociată cu un influx rapid de ioni, care generează potenţialul receptor.

Acesta eliberează mediatorul chimic (L–glutamatul) de la polul bazal al celulelor receptoare, ce excită fibrele nervoase aferente. Cînd membrana bazilară se deplasează în jos, celulele senzoriale se hiperpolarizează, fapt ce determină stingerea potenţialului de acţiune.

Determinarea tonalităţii sunetelor. Analiza tonalităţii sunetelor începe în capătul periferic al analizatorului acustic şi se definitivează în capătul central al acestuia. După cum s-a arătat, celulele senzoriale, care se excită la diferite frecvenţe ale semnalelor acustice, au o răspîndire spaţială de-a lungul membranei bazilare. La frecvenţe mari se excită celulele senzoriale de la baza cohleei; la frecvenţele medii – celulele din zona mediană; iar la frecvenţe mici – celulele senzoriale de la vîrful organului Corti.

De asemenea, fibrele nervoase din nervul acustic păstrează o organizare spaţială pînă la nucleii cohleari, în sensul că fibrele din anumite zone ale membranei bazilare se termină în zonele corespunzătoare ale nucleilor cohleari. Organizarea spaţială (tonotopia) se păstrează pe tot traseul căii de conducere, inclusiv în segmentul central al analizatorului. Deci, metoda de bază folosită de SN în vederea determinării tonalităţii sunetelor constă în decelarea zonei membranei bazilare, excitată cel mai puternic. Acesta este aşa-numitul **principiul locului** pentru determinarea tonalităţii sunetelor.

Tonalitatea poate fi descriminată mai puţin fin şi prin **principiul frecvenţei.** Astfel, dacă se lezează membrana bazilară de la vîrful cohleei, care serveşte la recepţionarea sunetelor de frecvenţă joasă, se poate deosebi într-un grad oarecare un sunet înalt de unul jos. Aceasta se realizează, probabil, în felul următor: cînd „unda călătoare", provocată de excitanţi acustici de frecvenţa joasă, străbate zonele bazale ale membranei bazilare, sînt transmise de la acest nivel semnale în SN, care sînt interpretate ca sunete de frecvenţă joasă. Acest mecanism nu neagă rolul mecanismului locului, ci indică existenţa şi a altor mecanisme, mai puţin fine, care pot substitui parţial deficienţele create prin lezarea anumitor zone cohleare.

Determinarea tăriei sunetelor. Tăria sunetelor poate fi analizată prin cel puţin 3 căi: 1 – amplitudinea de vibraţie a membranei bazilare, şi deci mărimea potenţialului de receptor, va fi diferită în funcţie de intensitatea semnalelor acustice. Odată cu creşterea amplitudinii potenţialului receptor, creşte frecvenţa potenţialului de acţiune din nervul acustic; 2 – prin creşterea amplitudinii de vibraţie a membranei bazilare, creşte numărul de celule senzoriale excitate, ceea ce va antrena un număr tot mai mare de fibre ale nervului acustic, determinînd o sumare spaţială a impulsurilor; 3 – există unele celule auditive care se excită numai la oscilaţii relativ mari ale membranei bazilare. Transmiterea semnalelor generate de aceste celule informează SN că sunetul este foarte puternic.

Exprimarea tăriei sunetelor. Intensitatea sunetului se măsoară în decibeli (dB), a zecea parte dintr-un bell. 1 bell = log I/I_0. Drept sunet standard (I_0) se ia intensitatea celui mai slab sunet, care poate fi perceput într-o cameră perfect liniştită. Zona de audibilitate este cuprinsă între 0–120 dB (fig. 84). Peste această valoare stimulul auditiv generează senzaţii dureroase.

Căile auditive sînt indicate în fig. 85. Axonii protoneuronilor din ganglionul Corti pătrund în nucleii cohleari dorsali şi ventrali din porţiunea superioară a bulbului. La acest nivel toate fibrele sinapsează, iar axonii deutoneuronilor trec prin corpul trapezoid în partea opusă, terminîndu-se în nucleul olivar superior. Totuşi un număr redus de fibre trec ipsilateral în olivele superioare de aceeaşi par-

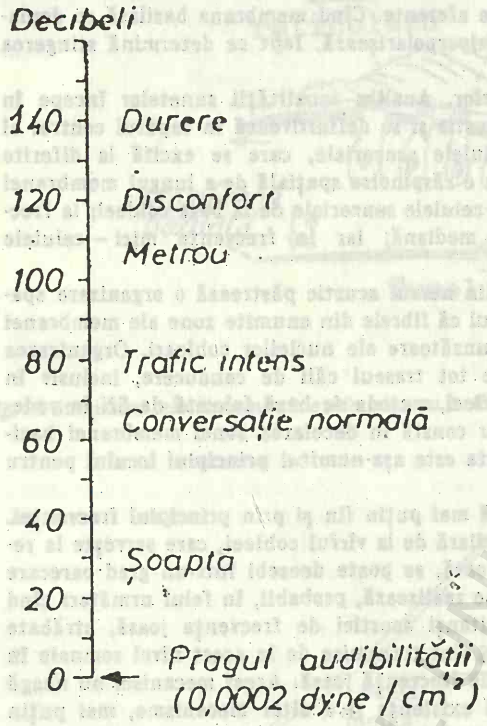


Fig. 84. Scara în decibeli pentru intensitatea sunetelor. Sînt indicate intensităţile aproximative produse de diferite surse sonore (Best, Taylor)

te. Majoritatea fibrelor sinapsează la nivelul olivelor, totuşi sînt fibre care doar trec prin acest nucleu. De la olivele superioare, calea continuă prin lemniscul lateral şi se termină în colicului inferiori, iar unele fibre se termină în nucleul lemniscului lateral. Un număr de fibre trec prin comisura lui Probst spre lemniscul lateral de partea opusă, iar alte fibre trec prin comisura colicului inferiori de la un colicul la celălalt. Din colicului inferiori căile trec prin pedunculul colicului inferior în corpii geniculaţi mediani, unde sinapsează toate fibrele. De aici, fibrele auditive se răspîndesc prin radiaţia auditivă în cortexul auditiv, localizat cu precădere în girusul temporal superior.

În legătură cu căile de conducere este necesar de a se sublinia următoarele: 1 – calea de conducere a semnalelor acustice de la cohlee spre scoarţă constă din cel puţin 4 neuroni, dar poate ajunge la 6. Neuronii fie că pot, fie că nu sinapsa în olivele superioare sau în nucleul lemniscului lateral. Deci, unele semnale ajung în scoarţa cerebrală mai repede decît altele; 2 – impulsurile din ambele urechi sînt transmise prin căile acustice în ambele părţi ale trunchiului cerebral, predominînd cele de partea opusă; are loc o încrucişare a căilor în cel puţin 3 locuri: a – corpul trapezoid; b – comisura lui Probst; c – comisura colicului inferiori; 3 – din tractul auditiv pleacă multe colaterale spre sistemul reticulat activator ascendent; 4 – există cîteva căi importante de la căile auditive spre cerebel (din n. cohleari; din colicului inferiori; din formaţia reticulată; din aria auditivă corticală); ele activează vermisul cerebelar în cazul unor zgomote bruşte.

Integrarea informaţiei auditive în nucleii de releu. O caracteristică importantă a căilor auditive este orientarea spaţială (**tonotopia**) a căilor de conducere a semnalelor sonore de diferite frecvenţe. Astfel, în n. cohleari dorsali, frecvenţele înalte sînt localizate în părţile mediane, cele joase, în partea laterală; acelaşi tip de orientare spaţială se păstrează pe tot parcursul căilor acustice pînă la scoarţă.

La animalele inferioare, extirparea bilaterală a scoarţei cerebrale nu înlătură auzul; pragul auditiv se păstrează normal, fapt ce arată că nucleii de releu pot îndeplini multe funcţii auditive chiar în lipsa scoarţei cerebrale. De exemplu, o pisică fără scoarţa cerebrală auditivă poate fi condiţionată la tonuri diferite.

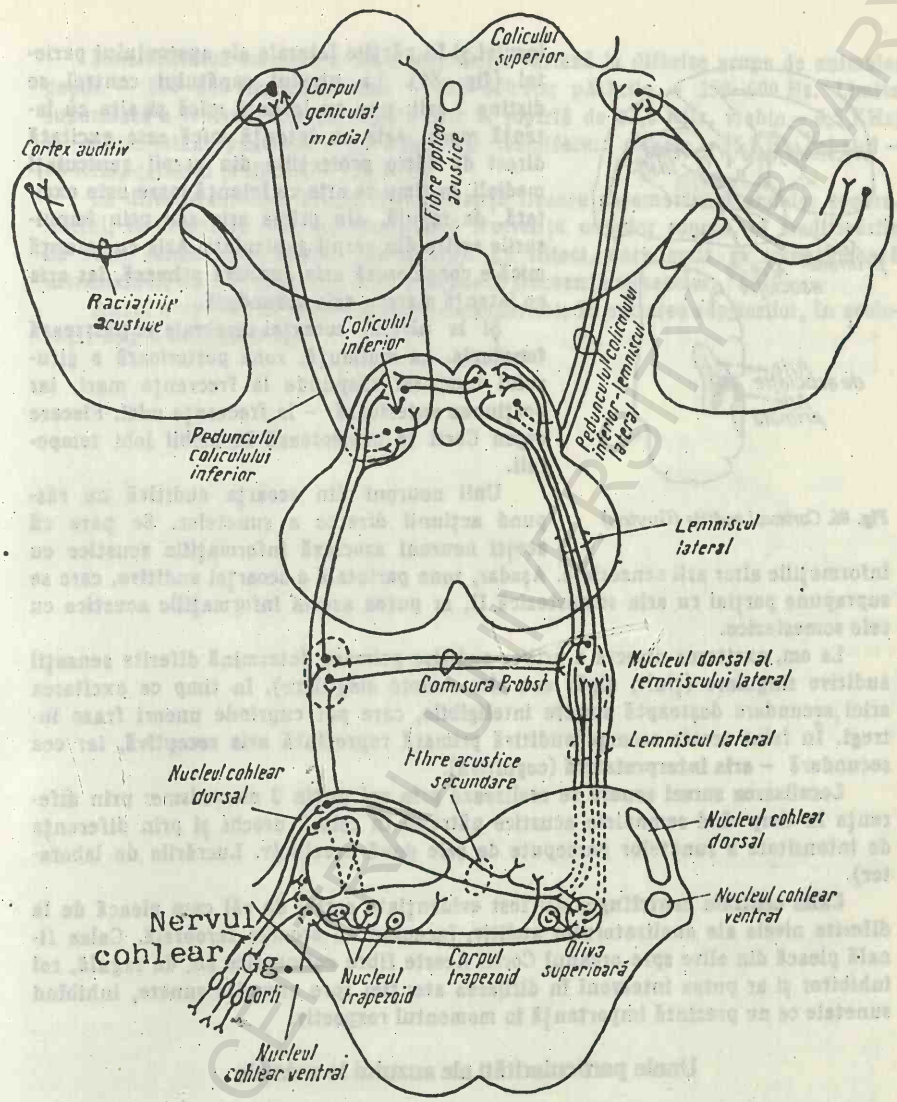


Fig. 85. Căile auditive

dar nu poate diferenţia cele 2 secvenţe de tonuri: înalt–jos–înalt şi jos–înalt–jos. Acest tip de analiză necesită integritatea ariilor insulare şi temporale.

La om, distrugerea bilaterală a centrilor auditivi corticali produce surditate completă.

Funcţia scoarţei cerebrale în auz. Segmentul central al analizatorului acustic se află localizat în girusul temporal superior, dar se întinde şi deasupra lobului

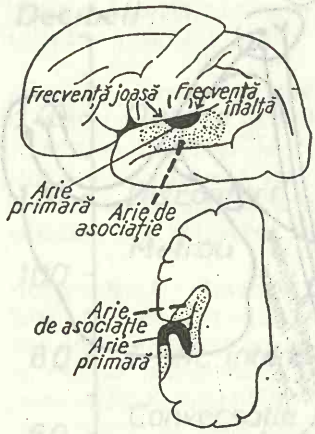


Fig. 86. Cortexul auditiv (Guyton)

insulei şi în părţile laterale ale operculului parietal (fig. 86). La nivelul capătului central se disting 2 arii: una cu latenţă mică şi alta cu latenţă mare. Aria cu latenţă mică este excitată direct de către proiecţiile din corpii geniculaţi mediali, în timp ce aria cu latenţă mare este excitată, de regulă, din prima arie sau prin impulsurile sosite din corpii geniculaţi. Aria cu latenţă mică e considerată **aria auditivă primară,** iar aria cu latenţă mare – **aria secundară.**

Şi la nivelul scoarţei cerebrale se păstrează **tonotopia.** La maimuţă, zona posterioară a girusului temporal răspunde la frecvenţe mari, iar porţiunea anterioară – la frecvenţe mici. Fiecare organ Corti se proiectează în ambii lobi temporali.

Unii neuroni din scoarţa auditivă nu răspund acţiunii directe a sunetelor. Se pare că aceşti neuroni asociază informaţiile acustice cu informaţiile altor arii senzoriale. Aşadar, zona parietală a scoarţei auditive, care se suprapune parţial cu aria somestezică II, ar putea asocia informaţiile acustice cu cele somestezice.

La om, excitarea directă a ariilor auditive primare determină diferite senzaţii auditive singulare (ţiuit, ţipăt sau alte sunete singulare), în timp ce excitarea ariei secundare deşteaptă sunete inteligibile, care pot cuprinde uneori fraze întregi. În felul acesta scoarţa auditivă primară reprezintă **aria receptivă,** iar cea secundară – **aria interpretativă** (cognitivă).

Localizarea sursei sonore se realizează prin cel puţin 2 mecanisme: prin diferenţa în timp cînd semnalele acustice pătrund în cele 2 urechi şi prin diferenţa de intensitate a sunetelor percepute de cele două urechi (v. Lucrările de laborator).

Căile centrale centrifuge. Au fost evidenţiate astfel de căi care pleacă de la diferite nivele ale analizatorului auditiv, începînd cu scoarţa cerebrală. Calea finală pleacă din olive spre organul Corti. Aceste fibre **colinergice** au, de regulă, rol inhibitor şi ar putea interveni în dirijarea atenţiei spre anumite sunete, inhibînd sunetele ce nu prezintă importanţă în momentul respectiv.

Unele particularităţi ale auzului la animale

Fonoreceptorii au apărut, urmînd căi evolutive diferite, la artropode şi vertebrate. Crustaceii pot detecta sunetele prin **statociştii,** iar insectele prin **organul Johnston, celule cu peri** şi, în special, prin **organul timpanal.** Fluturii de noapte recepţionează ultrasunetele pînă la 175 KHz, reuşind în felul acesta să evite liliecii, care emit asemenea ultrasunete.

La vertebrate, dezvoltarea organelor senzoriale legate de echilibru şi recepţionarea undelor acustice a mers pe calea modificării structurii de bază a neuromastului liniei laterale a peştilor.

La peşti, receptorii acustici se află în interiorul labirintului (la unii în utriculă, la majoritatea peştilor în sistemul saculă–lagenă). La amfibieni şi reptile, fonoreceptorii sînt localizaţi în lagenă.

Sensibilitatea maximă a fonoreceptorilor variază la diferite grupe de animale: peştii – 500–800 Hz; amfibienii – 400–800 Hz; păsările – 250–600 Hz. Limita superioară a frecvenţelor percepute este la şopîrlă de 12,5 KHz, vrabie – 6,5 KHz; la majoritatea păsărilor – 3,2 KHz; la mamifere: cîinele – 35 KHz; cobaiul – 40 KHz, delfinul şi liliecii – 120 KHz.

La diferite animale prezintă importanţă fiecare parametru al undelor sonore. Astfel, la ortoptere SNC nu analizează frecvenţa undelor sonore, ci modificările de ritm (analiza modelelor temporare). La lilieci, care emit şi recepţionează ultrasunete, unii neuroni din SNS analizează frecvenţa sunetelor.

Auzul e utilizat în recunoaşterea congenerilor, în evitarea răpitorilor, în ecolocaţie sau la aflarea prăzii.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul IX

Organe de simţ pentru echilibru

Cele mai simple organe care semnalizează poziţia corpului în raport cu forţa de gravitaţie sau analizează acceleraţia, sînt statociştii (fig. 87), care se găsesc sub diferite forme la diverse grupe de animale, începînd cu celenteratele şi pînă la vertebrate. Organul constă dintr-o cavitate delimitată de celule senzoriale prevăzute, de regulă, cu cili care vin în contact cu **statolite** (grăunţe de nisip, con-

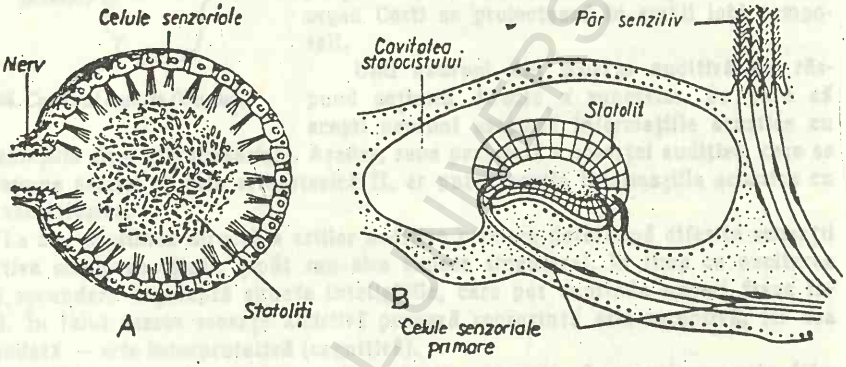


Fig. 87. Statociştii nevertebratelor: A — Pecten cu statoliţi liberi; B — La Leptomys, un crustaceu, dendritele sînt ancorate de sacul cu statolit, iar peretele s-a subţiat şi s-a transformat în timpan

creţiuni calcaroase etc.). Statolitul este captat de animal din mediul extern sau secretat de epiteliul statocistului. Statolitul are o densitate mai mare decît mediul lichid înconjurător. De exemplu, dacă un homar este înclinat într-o parte, statolitul excită celula senzorială, determinînd o descărcare tonică în fibra nervoasă ce deserveşte celula respectivă. Fiecare receptor prezintă un unghi optim la care descărcarea este maximă. Excitaţiile senzoriale, cauzate de înclinarea homarului, declanşează o mişcare reflexă a apendicilor, care redresează animalul.

La vertebrate, receptorii organului de echilibru se află în ampulele canalelor semicirculare şi în utricula şi sacula aparatului vestibular (fig. 88). Receptorii din utriculă şi saculă se numesc **macule**, iar din ampule — **creste ampulare**. Cele 3 canale semicirculare sînt orientate în cele 3 direcţii ale spaţiului, permiţînd detectarea şi măsurarea acceleraţiei angulare în jurul oricărei axe din spaţiul tridimensional. Celulele senzoriale ale crestelor şi maculelor conţin prelungiri în zona polului apical sub formă de cili imobili, numiţi **stereocili**, aranjaţi în ordine crescîndă, în direcţia **chinocilului**, care este cel mai lung şi are structura unui flagel. Cilii pătrund într-o masă gelatinoasă, formată din mucopolizaharide, secretate de celu-

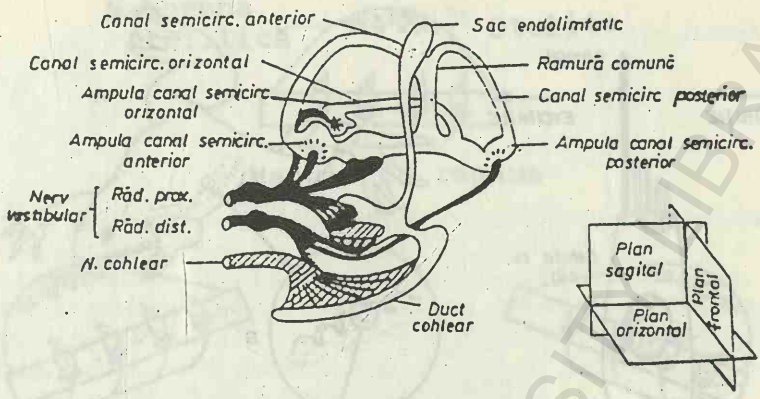


Fig. 88. Schema aparatului vestibular (Baciu)

lele de susţinere. Maculele conţin în masa gelatinoasă concreţiuni cristaline de carbonat de calciu, care formează **otoliţii.** Masa gelatinoasă cu incluziunile sale formează **membrana otolitică.** Ambele tipuri de receptori se excită cînd cilii se îndoaie în direcţia chinocilului, iar îndoirea în direcţia stereocilului determină inhibarea lor (fig. 89); în stare de repaus prezintă o descărcare tonică. Această structură a receptorilor se aseamănă cu cea a **neuromastelor** din sistemul liniei laterale la peşti şi unii amfibieni, implicate în decelarea direcţiei, frecvenţei şi amplitudinii valurilor de apă (fig. 90). Neuromastele liniei laterale sînt considerate structuri din care au evoluat receptorii acustico-vestibulari.

Spre deosebire de crestele ampulare, celulele receptoare din macule au o orientare în diferite direcţii, încît înclinarea capului în orice direcţie determină excitarea celulelor care se îndoaie în direcţia chinocilului. Aceasta informează SNC referitor la poziţia capului raportată la: 1 – forţa de gravitaţie, 2 – acceleraţia liniară şi 3 – într-o oarecare măsură asupra sensibilităţii vibratorii (fig. 91).

Detectarea acceleraţiei liniare prin receptorii din utriculă

Cînd corpul este deplasat brusc înainte, otoliţii, care prezintă o inerţie mai mare, cad pe spate, pe perii senzitivi, ceea ce duce la informarea SNC despre pierderea echilibrului. Aceasta va determina o înclinare înainte a corpului, ce atrage după sine deplasarea otoliţilor. Corpul se va înclina înainte, pînă cînd deplasarea otoliţilor determinată de deplasarea corpului, va egala tendinţa lor de cădere pe spate datorită acceleraţiei liniare. În acest moment, SN detectează o stare de echilibru adecvat, ceea ce va determina oprirea înclinării corpului. Deci, otoliţii contribuie la menţinerea echilibrului în timpul **acceleraţiei liniare.**

Unele celule senzoriale din macule răspund continuu la orice poziţie a capului sub acţiunea forţei gravitaţionale care acţionează ca excitant.

Detectarea acceleraţiei angulare prin crestele ampulare. Cînd capul este rotit brusc într-o direcţie, endolimfa din canalele semicirculare rămîne staţionară,

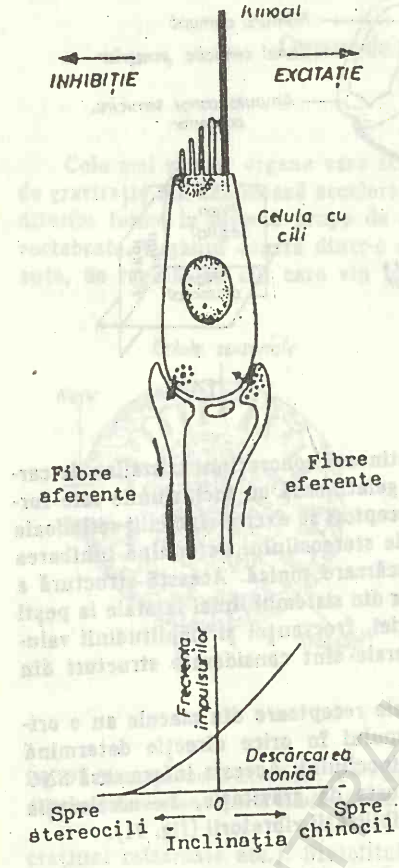


Fig. 89. Aranjarea cililor într-o celulă senzorială: A — reacția celulelor la înclinare. B — modul de răspuns al celulelor senzoriale (Eckert)

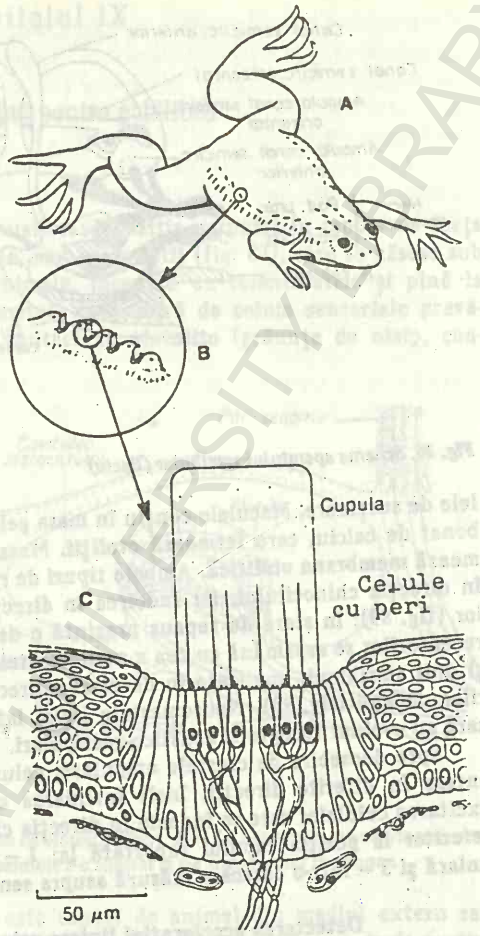


Fig. 90. Neuromastele din sistemul liniei laterale la amfibieni. Mișcarea apei deplasează cupula ce va excita celulele, ale căror stereocili se îndoaie în direcția chinocilului (Eckert)

datorită inerției, în timp ce canalul se deplasează. Aceasta determină scurgerea lichidului dintr-un canal într-o direcție opusă rotirii capului. La începutul mișcării de rotație, cupula se deplasează din poziția de repaus, în sensul scurgerii lichidului, iar în timpul rotirii uniforme revine la poziția inițială, deoarece endolimfa capătă aceeași viteză de deplasare cu cea a canalului. Cînd rotirea se oprește brusc, cupula se deplasează în direcția opusă și determină inhibarea completă a descărcării celulelor senzoriale (fig. 92). Deci, crestele detectează variațiile vitezei de rotire a capului în orice direcție, adică **accelerația angulară** (rotirea uniformă a corpului odată cu Pămîntul nu este sesizată de creste).

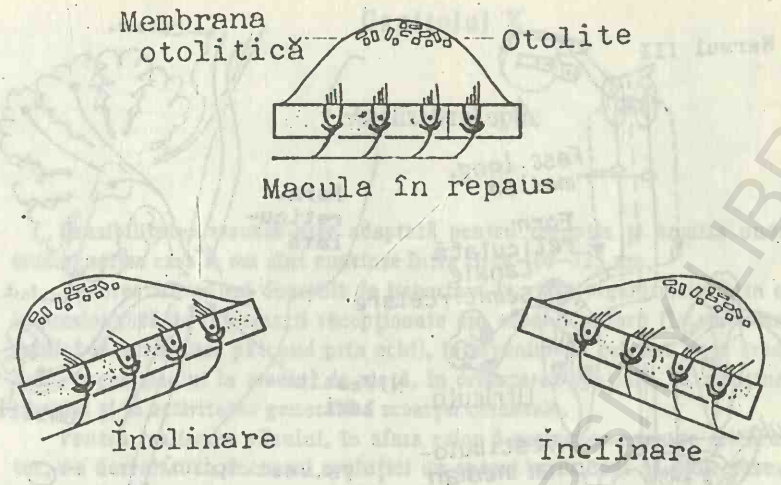


Fig. 91. Schema maculei în cazul înclinării capului în două direcţii diferite (Schmidt)

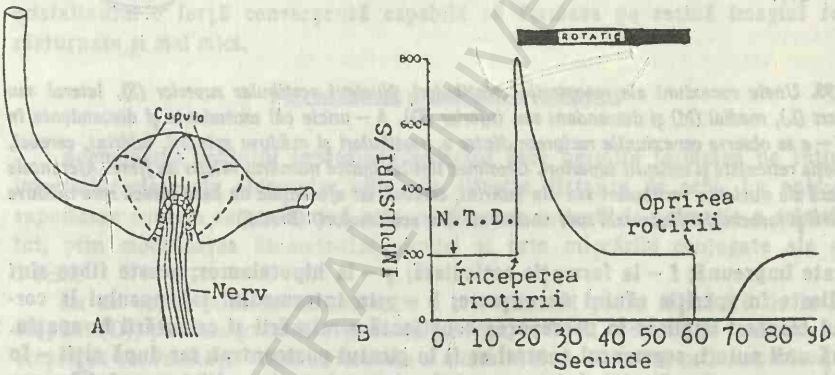


Fig. 92. Deplasările cupulei (A) şi răspunsul receptorilor la începerea rotaţiei capului sau la oprirea rotaţiei (B). NTD—nivel tonic de descărcare. Începerea rotaţiei intensifică frecvenţa de descărcare a celulelor senzoriale, iar prin continuarea rotirii capului frecvenţa revine la nivelul de repaus în circa 20 s

Impulsurile care pleacă din crestele ampulare, permit centrului de echilibru să facă corecţiile necesare evitării pierderii echilibrului.

Conexiunile nervoase centrale ale receptorilor vestibulari. Protoneuronul se află în ganglionul Scarpa, care proiectează în cei 4 nuclei vestibulari din bulb. Nucleii vestibulari intervin în menţinerea echilibrului corporal prin legăturile lor la nivel central cu centrii motori. Impulsurile din n. vestibulari ajung: a – prin fasciculele vestibulospinale la motoneuronii muşchilor extensori; b – la motoneuronii din măduva cervicală; c – prin fasciculul longitudinal median la nucleii oculomotori (III, IV, VI), care realizează controlul mişcărilor nistagmice; d – la cerebel; e – la n. vestibulari de partea opusă încît intrările din cele două laturi pot fi pre-

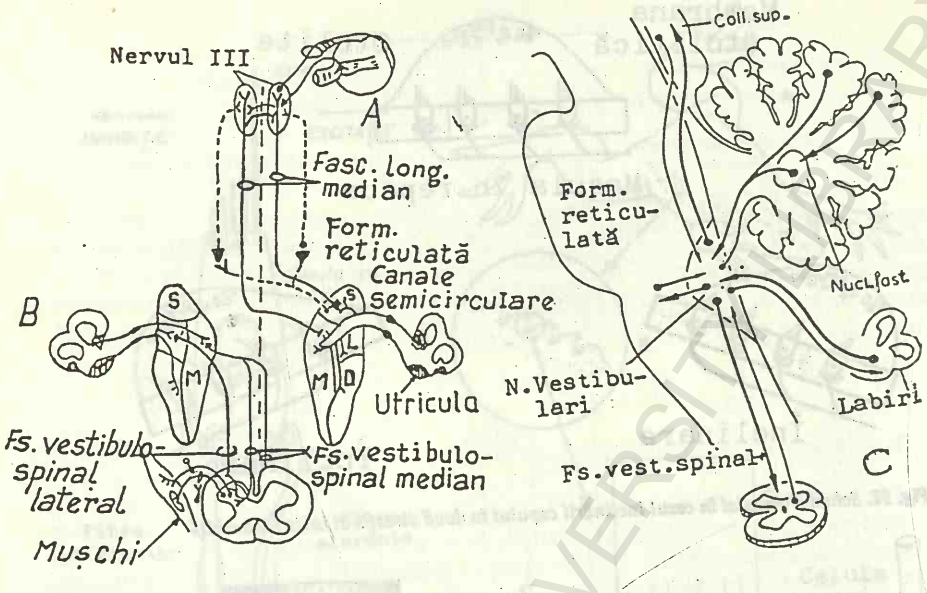


Fig. 93. Unele conexiuni ale receptorilor vestibulari. Nucleul vestibular superior (S), lateral sau Deiters (L), medial (M) şi descendent sau inferior (D). A — unele căi ascendente şi descendente în B. C — a se observa conexiunile reciproce dintre n. vestibulari şi măduva spinării, labirint, cerebel, formaţia reticulată şi colicului superiori. Grosimea liniilor indică numărul relativ de fibre. Aferenţele de bază ale nucleilor vestibulari vin din labirint, cerebel, iar eferenţele de bază pleacă spre măduva spinării şi mezencefal (îndeosebi spre nucleii nervilor oculomotori) (Brodal)

lucrate împreună; f — la formaţia reticulată; g — la hipotalamus; aceste fibre sînt implicate în apariţia răului de mişcare; h — prin intermediul talamusului la cortexul cerebral implicat în perceperea conştientă a mişcării şi orientării în spaţiu. După unii autori, segmentul central ar fi în girusul postcentral, iar după alţii — în porţiunea superioară a lobului temporal. La determinarea poziţiei corpului în spaţiu, alături de analizatorul vestibular participă proprioceptorii muşchilor gîtului şi ai corpului, receptorii cutanaţi (tact şi presiune) şi analizatorul optic.

Capitolul X

Analizatorul optic

Sensibilitatea vizuală este adaptată pentru recepţia şi analiza undelor electromagnetice care la om sînt cuprinse între circa 400—725 nm.

Vederea are un rol deosebit de important în viaţa organismelor prin cantitatea impresionantă de informaţii recepţionate din mediul extern (la om circa 90% din totalul informaţiilor pătrund prin ochi), intervenind în cel mai mare grad în adaptarea organismului la mediul de viaţă, în orientarea spaţială, în menţinerea echilibrului şi în activitatea generală a scoarţei cerebrale.

Pentru realizarea văzului, în afara celor 3 segmente comune oricărui analizator, s-a dezvoltat în decursul evoluţiei un aparat optic, apt să proiecteze imaginile asupra fotoreceptorilor. Aparatul optic este un sistem de 4 medii refringente (corneea, umoarea apoasă, cristalinul şi corpul vitros), avînd datorită corneei şi cristalinului o forţă convergentă capabilă să formeze pe retină imagini reale, răsturnate şi mai mici.

Mecanismul acomodării ochiului

Acomodarea ochiului reprezintă procesul care permite formarea pe retină a imaginilor clare ale obiectelor aflate la diferite distanţe de ochi. La animalele superioare aceasta se realizează prin midificarea puterii de refracţie a cristalinului, prin modificarea diametrului pupilei şi prin mişcările conjugate ale celor 2 ochi.

La un copil, puterea de refracţie a cristalinului poate fi mărită de la 9—10 dioptrii (D), puterea unui cristalin neacomodat, la 20 D. Aceasta se realizează prin creşterea convexităţii feţei anterioare a cristalinului, dovedită prin experienţa lui Purkinje. Acomodarea cristalinului se realizează astfel: cristalinul este compus dintr-o capsulă elastică umplută cu proteine fibrilare vîscoase, dar transparente. Un cristalin scos din ochi, deci cînd asupra lui nu se exercită nici un fel de tensiune, ia o formă sferică, datorită elasticităţii capsulei. Cînd cristalinul este acomodat pentru vederea la distanţă, ligamentul suspensor (zonula Zinn), fixat de capsula cristalinului, este supus unei tensiuni generate de structurile elastice, în special de coroidă (fig. 94). La locul de inserţie a ligamentului suspensor de corpii ciliari, se află muşchii ciliari radiari şi circulari. Cînd se contractă muşchii radiari, diminuă tensiunea exercitată asupra cristalinului prin împingerea înainte a inserţiei ligamentului. Tracţiunea exercitată asupra cristalinului scade şi în urma contracţiei fibrelor circulare, deoarece se micşorează diametrul cercului de fixare a ligamentelor.

Prin contracţia maximă a muşchilor ciliari, puterea de refracţie creşte la maximum. Muşchii ciliari sînt controlaţi de fibrele parasimpatice ataşate nervului III, care au rol excitator. Sistemul vegetativ simpatic are un efect redus asupra relaxării m. ciliari, fără a afecta mecanismul normal al acomodării.

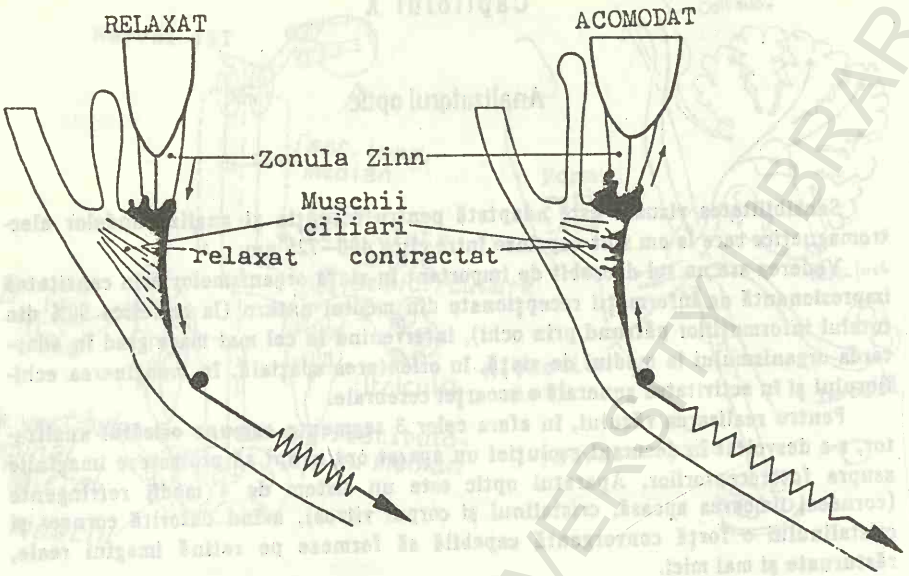


Fig. 94. Acomodarea cristalinului. În partea dreaptă mușchii ciliari sînt contractați, determinînd o diminuare a tensiunii exercitate de coroidă asupra cristalinului. Ca urmare cristalinul se bombează (acomodarea la aproape). În stînga, tensiunea exercitată de coroidă (desenată sub forma spiralei) e mărită, iar cristalinul se aplatizează (acomodarea la distanță) (Schmidt)

Axele vizuale și diametrul pupilar în acomodare. Actul complet al acomodării cuprinde: 1 – creșterea convexității feței anterioare a cristalinului, 2 – convergența ochilor și 3 – micșorarea pupilei. Prin micșorarea diametrului pupilei se reduce **aberația de sfericitate și cromatică** (fig. 95, 96), scade cantitatea de lumină care pătrunde în ochi (lumina care provine de la obiectele mai apropiate este relativ mai puternică) și, în sfîrșit, crește **profunzimea focarului.** Prin profunzimea focarului se înțelege distanța de-a lungul căreia poate fi deplasat un fascicul luminos, încît imaginea să rămînă clară.

Scara acomodării. Punctul cel mai apropiat de ochi, la care un obiect poate fi văzut clar, se numește **punctum proximum,** iar punctul cel mai depărtat la care mai este necesară acomodarea, se numește **punctum remotum.** Pentru un ochi normal **(emetrop),** punctum remotum se găsește la o distanță de 6 m (distanța de la care razele pătrund în ochi paralel, ca și de la un obiect aflat la infinit), iar punctum proximum – între 7 și 40 cm, în raport cu vîrsta. Diferența distanțelor dintre punctum proximum și remotum formează **scara acomodării.** Cu înaintarea în vîrstă punctul proxim se depărtează treptat, iar la circa 60 ani un obiect trebuie să fie la distanța de 1 m pentru a fi clar focalizat pe retină. **Presbiția** sau **presbiopia** este termenul dat reducerii progresive a amplitudinii de acomodare. Cristalinul la 50 ani își reduce puterea de acomodare la 2 D, iar la 70 ani – la 0,5 D. Ca urmare, pentru a fi văzute clar atît obiectele apropiate cît și cele depărtate, se cer ochelari adecvați fiecărei situații în parte.

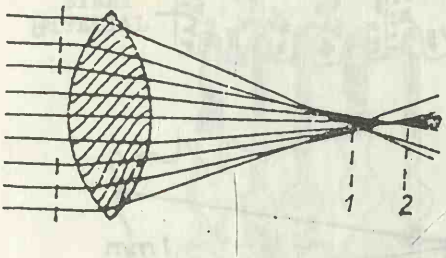


Fig. 95. Aberația de sfericitate. Puterea de refracție a cristalinului crește spre periferie, încît razele nu focalizează într-un singur punct. Irisul înlătură razele marginale

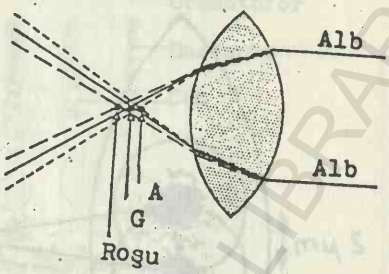


Fig. 96. Aberația cromatică. Lungimile mici sînt mai intens refractate. Razele ce trec prin centrul lentilei sînt mai puțin afectate. Diminuînd razele marginale, irisul înlătură aberația cromatică. A — albastru, G — galben

Anomaliile de refracție ale ochiului sînt indicate în fig. 97. **Astigmatismul** este un defect de refracție determinat, de regulă, de o neregularitate a curburii corneei pe meridianele sale (**astigmatism de curbură**) sau de inegalitatea indicelui de refracție între diferite porțiuni ale cristalinului — **astigmatism de indice.**

Acuitatea vizuală sau puterea de rezoluție a ochiului (minimum separabil) este capacitatea de a distinge separat imaginile a două puncte situate foarte aproape unul de altul. Teoretic, pentru a putea fi percepute separat două puncte luminoase, ele trebuie să formeze cîte o imagine pe elemente receptoare separate. Diametrul mediu al celulei cu con de la nivelul foveei este de circa 1,5 mm. Un punct luminos aflat la distanță de ochi, datorită imperfecțiunilor sistemelor de lentile, formează o imagine pe retină sub forma unei pete, cu diametrul de circa 11 mm, care prezintă o zonă centrală luminoasă înconjurată de o zonă umbrită (fig. 98). Pentru a putea fi percepute separat, distanțele dintre zonele centrale trebuie să fie de minimum 2 mm. Aceasta se realizează cînd unghiul vizual este

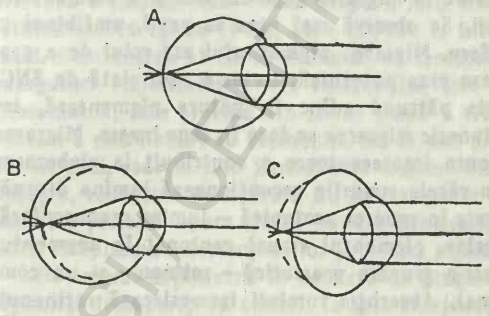


Fig. 97. Anomalii de refracție: A — emetropia; B — miopia cauzată de creșterea puterii de refracție a sistemului dioptric sau de alungirea globului ocular; C — hipermetropia cauzată de scăderea puterii de refracție sau de scurtarea axului antero-posterior al ochiului

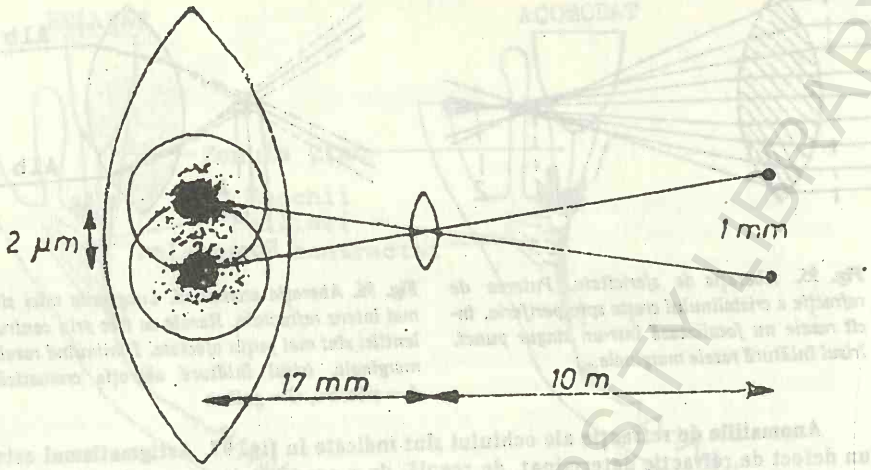


Fig. 98. Acuitatea vizuală (Guyton)

de un minut. Maximul acuității este de 26 secunde. Acuitatea depinde de luminozitatea obiectului (relație direct proporțională) și de zona retinei (acuitatea e maximă în foveea centrală și scade spre periferie).

Funcția receptoare a retinei

Datorită prezenței conurilor și bastonașelor (fig. 99), retina reprezintă un fotoreceptor. Sub acțiunea energiei luminoase în ea apare și se propagă un influx nervos. La nivelul retinei, un fascicul de lumină determină: 1 – fenomene retinomotoare; 2 – fenomene fotochimice și 3 – fenomene bioelectrice.

Fenomenele retinomotoare constau în migrarea pigmentului și a elementelor fotoreceptoare sub acțiunea luminii. Se observă mai bine la pești, amfibieni și păsări, fiind mult reduse la mamifere. Migrarea pigmentului are rolul de a proteja celulele receptoare de o excitare prea puternică. Ea este controlată de SNC. Într-o retină luminată, bastonașele pătrund adînc în pătura pigmentară, iar conurile au o mișcare inversă; la întuneric migrarea se face în sens invers. Migrarea în sens invers a celor două elemente fotoreceptoare a contribuit la elaborarea teoriei duplicității vederii, conform căreia conurile recepționează lumina diurnă, colorată, iar bastonașele sînt implicate în vederea scotopică – lumina crepusculară.

Fenomene fotochimice. Rodopsina, pigmentul vizual cantonat în segmentul extern al bastonașelor, constă dintr-o grupare prostetică – **retinen** – și un complex lipoproteic – **scotopsina** (opsina). Absorbția luminii izomerizează retinenul, transformînd configurația cis- în trans- cu formarea lumirodopsinei (fig. 100). Lumirodopsina este instabilă, fiind convertită spontan în metarodopsină, care este apoi hidrolizată în retinen trans- și scotopsină; aceste ultime secvențe coincid cu decolorarea pigmentului. În aceste reacții, acțiunea luminii se reduce la izomerizarea retinenului din forma cis- în forma trans- acompaniată de excitarea receptorului, toate celelalte reacții, care sînt exergonice, continuîndu-se spontan în con-

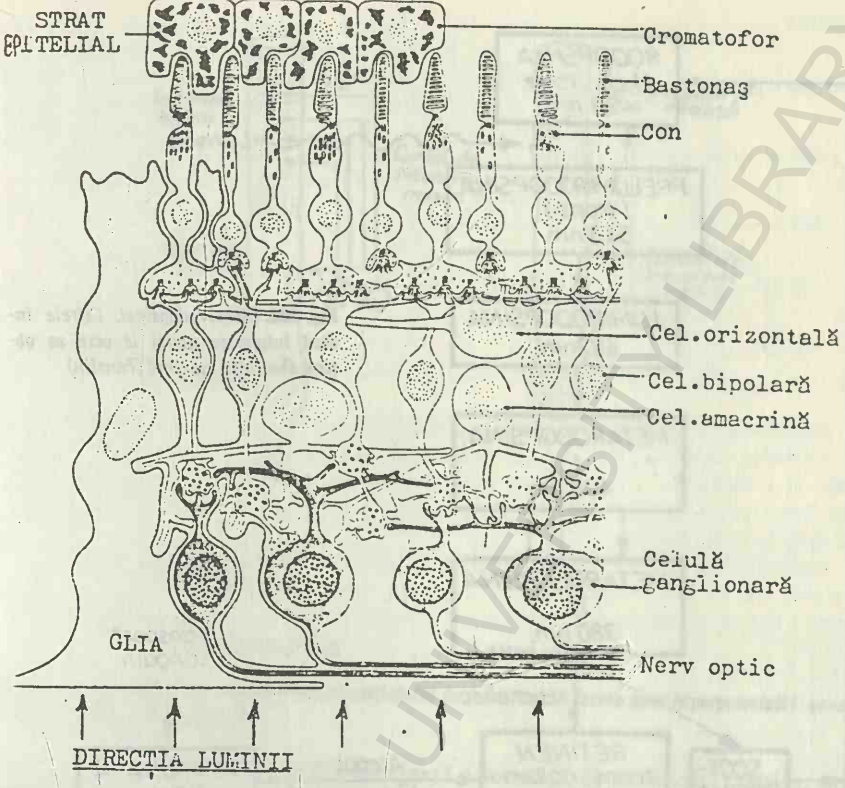


Fig. 99. Structura retinei (Schmidt)

diţiile normale. Cînd lumina nu mai acţionează are loc regenerarea rodopsinei, care urmează o cale inversă. Prima etapă a resintezei rodopsinei constă în convertirea retinenului în forma 11-cis, care are loc la întuneric sub acţiunea retinenizomerazei. Combinarea 11-cis retinenului cu scotopsina are loc spontan, procesul fiind exergonic. Majoritatea 11-cis retinenului este resintetizată prin oxidarea 11-cis vitaminei A, care provine din forma trans- a vitaminei. Cînd toată scotopsina prezentă s-a recombinat cu retinenul, nu se mai produce reacţia de oxidare a vitaminei A; deci, reacţia este limitată de disponibilitatea scotopsinei. Cînd vitamina A lipseşte, rodopsina consumată nu se mai poate reface şi vederea crepusculară nu mai este posibilă: apare starea numită **hemeralopie.** Vitamina A este depozitată în ficat, citoplasma fotoreceptorilor şi stratul pigmentar al retinei.

Retinenul acţionează în calitate de grupare prostetică şi la cele 3 tipuri de pigmenţi descoperiţi în conuri, la care fracţiunea proteică este **fotopsina.** Uşurinţa cu care aceşti pigmenţi sînt izomerizaţi de lumină este comparabilă cu acea a rodopsinei, dar viteza de regenerare este de 3–4 ori mai lentă decît în bastonaşe. Au fost evidenţiaţi 3 fotopigmenţi din conuri: **eritrolabul** sensibil pentru roşu, **clorolabul** sensibil pentru verde şi **cianolabul** – pentru albastru. Existenţa celor 3 tipuri de pigmenţi a fost dovedită prin tehnica microelectrozilor, prin care s-a

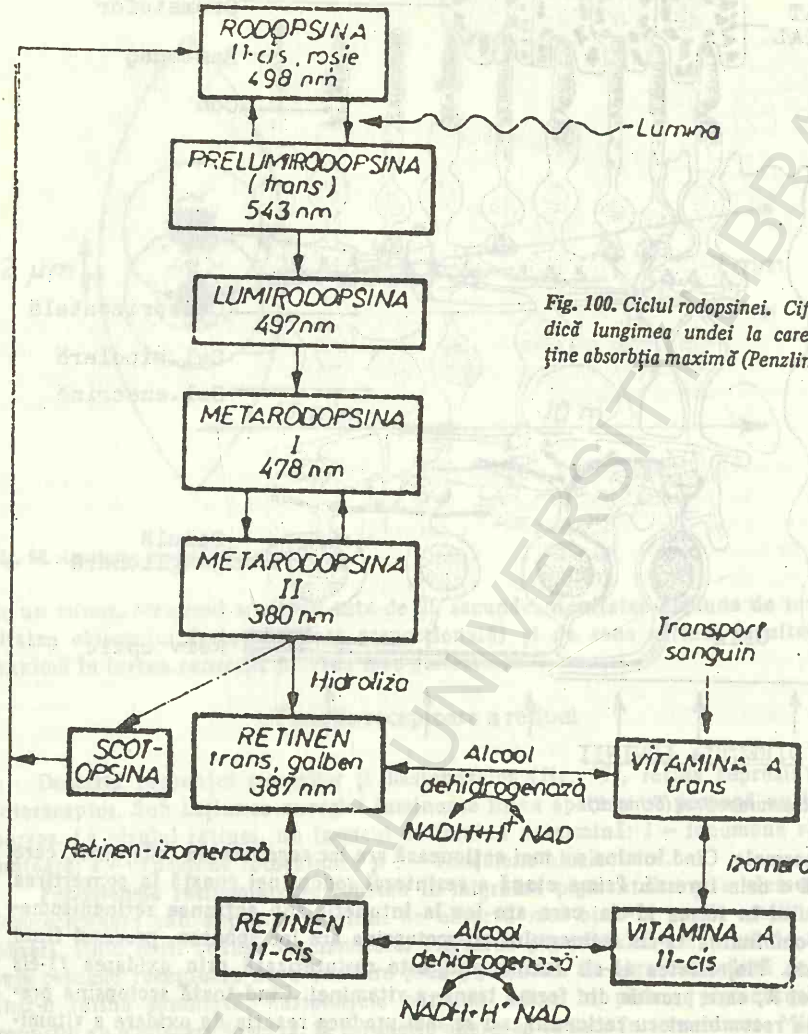


Fig. 100. Ciclul rodopsinei. Cifrele indică lungimea undei la care se obţine absorbţia maximă (Penzlin)

demonstrat prezenţa unor conuri ce generează potenţiale de acţiune în celulele ganglionare numai la una din cele 3 culori amintite, cît şi pe baza măsurării spectrului de absorbţie. Prezenţa a 3 tipuri de pigmenţi în conuri diferite, ajută la înţelegerea realizării vederii cromatice.

Fenomenele fotoelectrice. În conurile şi bastonaşele vertebratelor apare, sub acţiunea luminii, un **potenţial receptor** sub forma unei hiperpolarizări, spre deosebire de cazul fotoreceptorilor de la Limulus, unde potenţialul receptor apare, ca la toţi ceilalţi receptori, sub forma unei depolarizări. Aceasta se realizează, probabil, în felul următor: la întuneric, permeabilitatea pentru Na^+ a segmentului extern al bastonaşului este mare, deoarece concentraţia GMP_c şi a unei proteinkinaze, care menţin canalele de sodiu deschise, este mare. Descompunerea

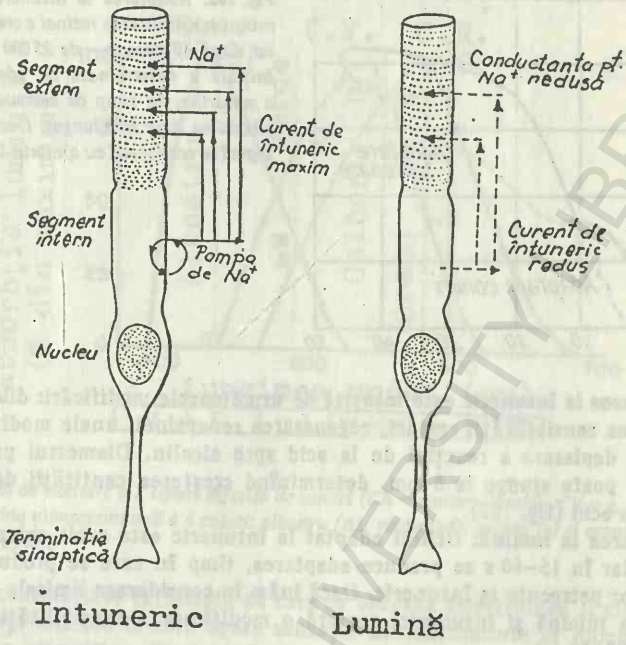


Fig. 101. Bazele teoretice ale generării potențialului de receptor sub forma unei hiperpolarizări cauzate de descompunerea rodopsinei

rodopsinei sub acțiunea luminii declanșează o secvență de modificări chimice, care duc la închiderea canalelor de Na^+ de pe segmentul extern, în timp ce pompa de Na^+, de pe segmentul intern, continuă să expulzeze Na^+. Acumularea Na^+ pe suprafața membranei segmentului extern, din cauza scăderii conductanței membranei pentru Na^+, determină hiperpolarizarea membranei, caracteristică potențialului de receptor. Scăderea conductanței se produce în felul următor: descompunerea rodopsinei declanșează: 1 – activarea de 10 ori a fosfodiesterazei; 2 – fosfodiesteraza scindează GMP_c; 3 – cum GMP_c împreună cu o proteinkinază mențin canalele de Na^+ deschise, scăderea concentrației GMP_c duce la închiderea acestor canale, urmată de apariția potențialului de receptor sub forma hiperpolarizării (fig. 101).

Celulele fotoreceptoare determină hiperpolarizarea și a celulelor bipolare, cu care sinapsează, prin reducerea eliberării mediatorului excitator; la întuneric, mediatorul este eliberat continuu din fotoreceptor. Potențialul de acțiune va apare tocmai la nivelul celulelor ganglionare (fig. 107).

Reglarea sensibilității retinei. Adaptarea la lumină și întuneric

Sensibilitatea bastonașelor este proporțională cu antilogaritmul concentrației rodopsinei, relația menținîndu-se valabilă și cazul conurilor. Cu alte cuvinte, scăderile mici ale concentrației rodopsinei reduc sensibilitatea bastonașelor; de exemplu, o scădere a concentrației cu 0,6% scade sensibilitatea de 6000 ori.

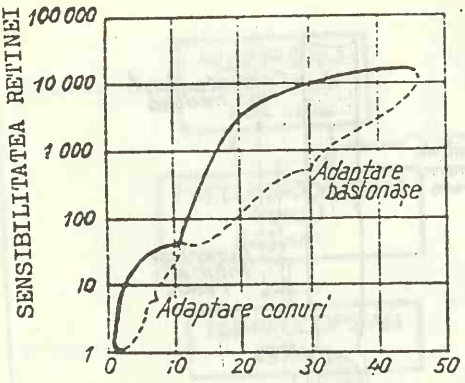


Fig. 102. Adaptarea la întuneric. După un minut sensibilitatea retinei a crescut de 10 ori, iar după 40 minute — de 25 000 ori. Porțiunea inițială e determinată de adaptarea rapidă a conurilor, în timp ce bastonașele continuă adaptarea timp îndelungat. Deci, vederea scotopică se realizează cu ajutorul bastonașelor

Adaptarea la întuneric este însoțită de următoarele modificări: dilatarea pupilei, creșterea sensibilității retinei, regenerarea rodopsinei, unele modificări structurale și o deplasare a reacției de la acid spre alcalin. Diametrul pupilei de la circa 2 mm poate ajunge la 8 mm, determinînd creșterea cantității de lumină ce pătrunde în ochi (fig. 102).

Adaptarea la lumină. Ochiul adaptat la întuneric este orbit chiar de o lumină slabă, dar în 15—60 s se produce adaptarea, timp în care se produc fenomene inverse celor petrecute la întuneric. Dacă luăm în considerare limitele extreme ale adaptării la lumină și întuneric, rezultă o modificare a sensibilității retinei de 500 000—1 000 000 ori.

Postimagini negative. Dacă privim un timp mai îndelungat o imagine, porțiunile luminoase ale imaginii determină adaptarea retinei la lumină, iar zonele întunecoase — o adaptare la întuneric. Dacă după circa 30 s întoarcem privirea spre punctul negru din fig. 103 stînga, vom revedea imaginea văzută anterior, dar zonele luminoase apar închise și invers. Fenomenul se numește **postimagine negativă** și este determinat de adaptarea retinei la lumină și întuneric.

Pragul critic al frecvenței de fuziune a stimulilor. Procesele fotochimice retiniene au un grad de inerție, astfel că imaginea formată pe retină persistă 0,05—0,5 s. Din această cauză, licăririle succesive ale luminii pot fi fuzionate, dînd

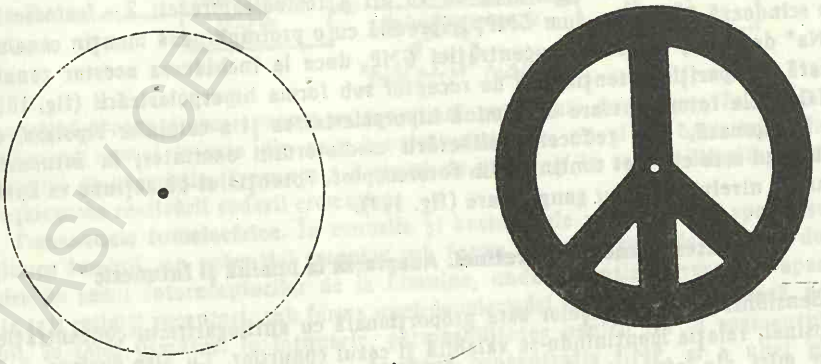


Fig. 103. Un model pentru observarea postimaginilor (Schmidt)

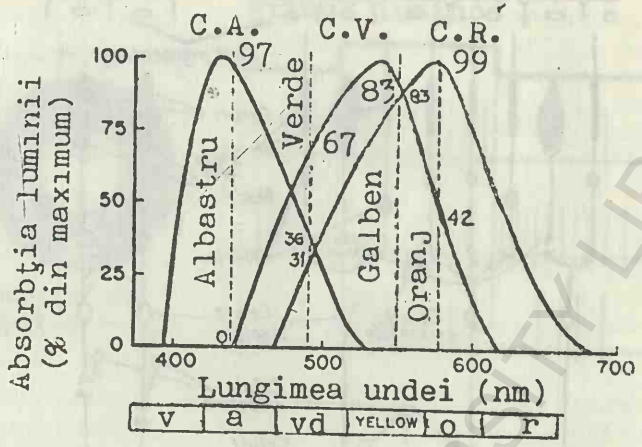


Fig. 104. Gradul de excitare a 3 tipuri diferite de conuri (CA – conuri albastre, CV – c. verzi şi CR – c. roşii) la lumina monocromatică a 4 culori: albastru (A), verde (vd), galben (g) şi oranj (o), v – violet, r – roşu (Guyton)

senzaţia de continuitate (principiu pe care se bazează televiziunea şi cinematografia). Frecvenţa minimă la care apare senzaţia de continuitate se numeşte **pragul de fuziune a stimulilor.** El depinde de intensitatea luminoasă. La intensităţi mici apare fuziunea stimulilor chiar la o frecvenţă de 2–6/s, în timp ce la iluminare puternică, frecvenţa de fuziune atinge valori de 60/s (ca la televiziune). Această diferenţă rezultă din faptul că la iluminare puternică operează îndeosebi conurile, care pot decela modificări mai rapide în iluminare comparativ cu bastonaşele.

Vederea colorată. Au fost propuse mai multe teorii în vederea explicării mecanismului vederii colorate. Toate se bazează pe constatarea că ochiul uman poate detecta aproape orice nuanţă de culoare, dacă se amestecă în proporţii adecvate culorile primare (roşu, verde şi albastru). **Teoria tricromatică** a lui Young-Helmholtz susţine existenţa la nivelul retinei a 3 tipuri de conuri, fiecare conţinînd o substanţă fotochimică asupra căreia acţionează razele uneia sau alteia din culorile primare. O celulă fotoreceptoare va fi excitată de o anumită lungime de undă a luminii monocromatice, în funcţie de eficienţa cu care pigmentul absoarbe această lungime de undă. După cum se observă în fig. 104, lumina monocromatică cu lungimea de undă de 580 nm excită în cel mai mare grad conurile pentru roşu (99% din absorbţia maximă), dar şi conurile pentru verde, într-un grad de numai 42%; conurile pentru albastru nu sînt excitate (0%). Deci, raportul de excitare a celor 3 tipuri de conuri a fost de 99:42:0. SNC interpretează acest set de excitare ca o senzaţie de oranj. Senzaţia de albastru se obţine cînd raporturile de excitare sînt de 0:0:97; senzaţia de culoare galbenă se obţine la un raport de excitare de 83:83:0, iar verde – 31:67:36. Dacă cele 3 tipuri de conuri se excită la fel apare senzaţia de culoare albă.

Dacă asupra unui ochi acţionează lumina monocromatică roşie, iar asupra celuilalt o lumină verde, obiectul perceput apare galben. Totuşi senzaţia de culoare, pe care o obţinem în acest mod, nu e atît de clară ca atunci cînd aceleaşi

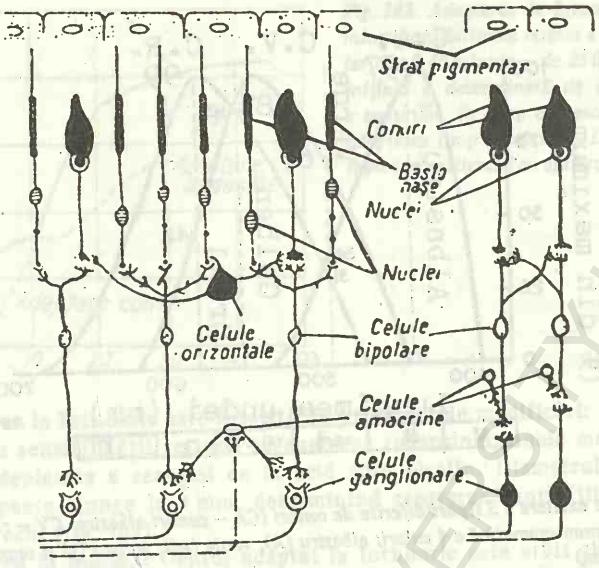


Fig. 105. Organizarea retinei. Aria periferică — la stînga, iar foveea — în partea dreaptă. În zona foveei nu există convergenţă (Groza)

lungimi de undă acţionează simultan asupra aceleiaşi retine. Aceasta demonstrează că analiza culorilor se efectuează atît în segmentul periferic, cît şi în celelalte părţi ale analizatorului optic.

Lipsa unuia sau a tuturor pigmenţilor pentru vederea colorată determină anomalii de vedere cromatic. Lipsa conurilor pentru roşu determină **protanopia**, a celor pentru verde — **deuteranopia**, iar a conurilor pentru albastru — **tritanopia**. **Acromatopsia** se caracterizează prin lipsa totală a vederii cromatice.

Vederea colorată a fost demonstrată şi la unii peşti, amfibieni, reptile şi păsări. Majoritatea mamiferelor, cu excepţia primatelor, sînt inapte de a percepe culorile. În general, vederea colorată este legată de activitatea conurilor, dar la broaşte s-au evidenţiat, alături de conuri, şi bastonaşe cu rol în vederea colorată, unele cu rodopsină, ce absoarbe lumina albastră—verde şi altele ce conţin un pigment verde, ce absoarbe lumina albastră. Printre nevertebrate, insectele posedă o mare capacitate de discriminare a culorilor.

Organizarea funcţională a retinei. Fiecare retină conţine circa 125 milioane bastonaşe şi 5,5 milioane conuri şi numai un milion fibre ale nervului optic. Deci există o convergenţă de circa 125 bastonaşe şi 5 conuri pe fiecare celulă ganglionară. Cu cît ne apropiem de zona centrală spre fovee, convergenţa devine tot mai mică, iar conurile şi bastonaşele tot mai subţiri (fig. 105). Aceste două efecte măresc treptat acuitatea vizuală spre centrul retinei, acuitatea maximă realizîndu-se la nivelul foveei.

Retina periferică este mult mai sensibilă la lumina slabă datorită sumării spaţiale a impulsurilor — în zonele periferice converg spre aceeaşi fibră a nervului optic circa 300 bastonaşe. În plus, bastonaşele sînt mai sensibile comparativ cu conurile.

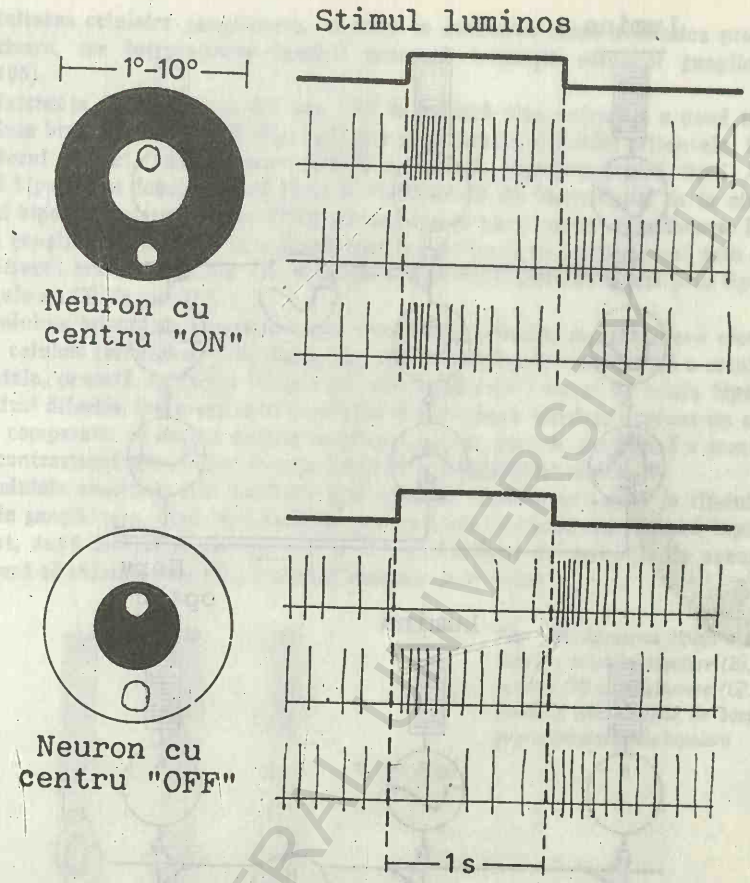


Fig. 106. Organizarea funcțională a cîmpului receptor (CR) cu centru „ON" sau „OFF". Pentru analiza tipului de CR se proiectează un fascicul luminos în centrul (C) CR, periferia (P) CR sau simultan (Schmidt)

Neurofiziologia celulelor ganglionare. Totalitatea celulelor receptoare, bipolare, orizontale și amacrine, care sînt în conexiune directă sau indirectă cu o celulă ganglionară formează **cîmpul receptor** (CR) al celulei ganglionare. La nivelul retinei CR au o dispoziție circulară, prezentînd un centru și o zonă periferică cu acțiune antagonică. Există CR, ale căror zone centrale, în urma stimulării, intensifică frecvența de descărcare în celulele ganglionare, deci **CR cu centru ON.** Iluminarea zonei periferice a unui CR cu centru ON provoacă o inhibiție, o scădere a frecvenței potențialelor de acțiune (fig. 106). Dacă se excită simultan centrul și periferia CR, răspunsul centrului, de regulă, domină. După întreruperea stimulului se produc fenomene inverse.

CR al neuronilor cu centru „OFF" prezintă, de asemenea, o organizare antagonică: iluminarea centrului produce inhibiție, iar întreruperea luminii determi-

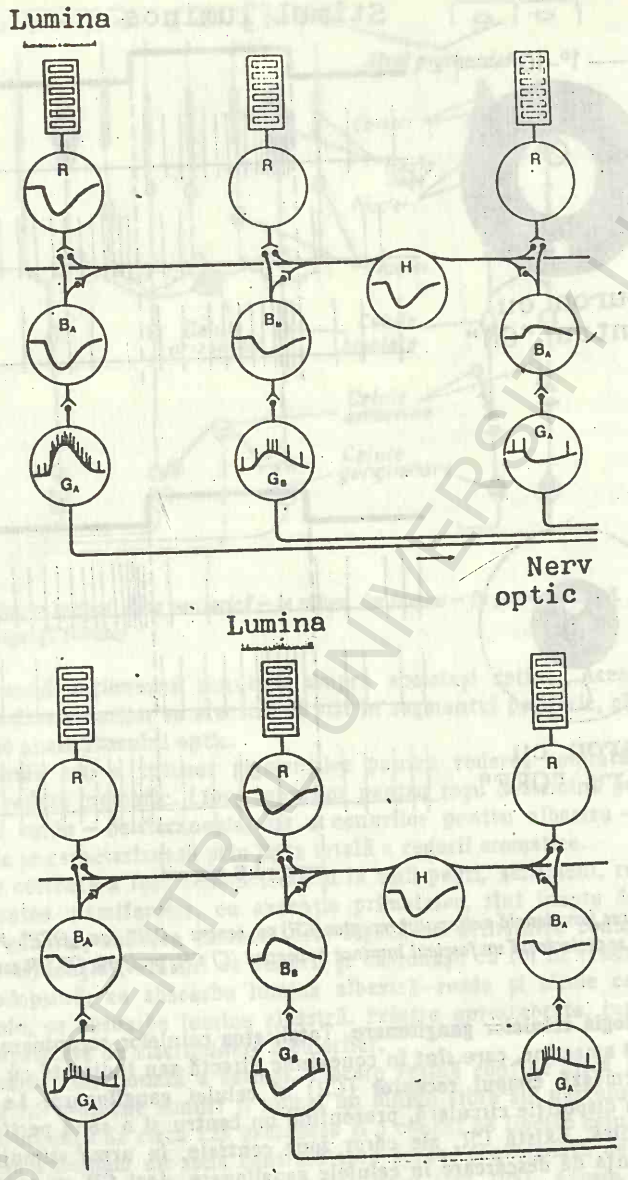


Fig. 107. Organizarea retinei, responsabilă de existența CR de tip ON sau OFF. Celula bipolară de tip a (B_A) se hiperpolarizează puternic prin activare directă prin receptor (R) și se hiperpolarizează slab prin aferențele transmise prin celulele orizontale (H). Tipul B de celule bipolare se depolarizează puternic prin excitare directă de la R și se hiperpolarizează slab prin celulele H (Eckert)

nă excitarea celulelor ganglionare, în timp ce excitarea zonei periferice produce o activare, iar întreruperea luminii provoacă inhibiţia celulelor ganglionare (fig. 106).

Existenţa CR cu centru ON sau OFF se explică prin existenţa a două tipuri de celule bipolare, tip A şi B (fig. 107) şi a conexiunilor celulelor orizontale. Fotoreceptorul excitat, prin acţiune directă a luminii, hiperpolarizează tipul A de celulă bipolară şi depolarizează tipul B. Modificările de biopotenţial de la nivelul celulei bipolare determină modificări în sens invers ale celulelor ganglionare. Deci, celula ganglionară inervată prin celula bipolară de tip A se depolarizează prin activare directă avînd CR de tip ON. Celulele ganglionare inervate direct prin tipul B de celule au CR de tip OFF.

Celulele orizontale prezintă multe ramificaţii laterale, ce sinapsează electronic cu celulele receptoare şi bipolare (fig. 108). Modificarea bioelectrică a celulelor orizontale, cauzată de celula receptoare, afectează cele 2 tipuri de celule bipolare în moduri diferite. Deoarece excitarea directă a celulelor bipolare produce un efect invers comparativ cu excitarea prin celule orizontale, aceasta determină o accentuare a contrastului semnalelor vizuale prin procesul **inhibiţiei laterale.**

Celulele amacrine sînt excitate prin celulele bipolare şi excită la rîndul lor celulele ganglionare. Cînd sînt excitate prin celulele bipolare, ele răspund rapid la început, după care semnalul dispare în cîteva fracţiuni de secundă. De aceea se consideră că celulele amacrine transmit semnale spre creier.

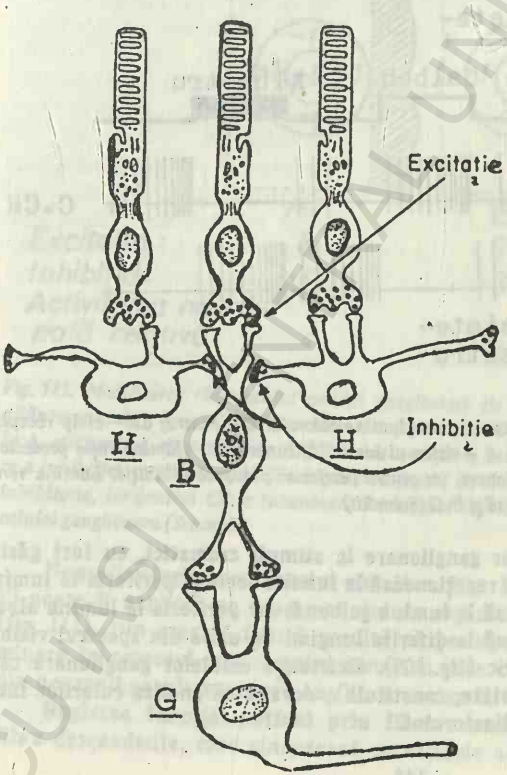


Fig. 108. Aranjarea tipică a bastonaşelor, celulelor bipolare (B), orizontale (H) şi ganglionare (G). Celulele H sînt excitate de bastonaşe şi inhibă celulele bipolare

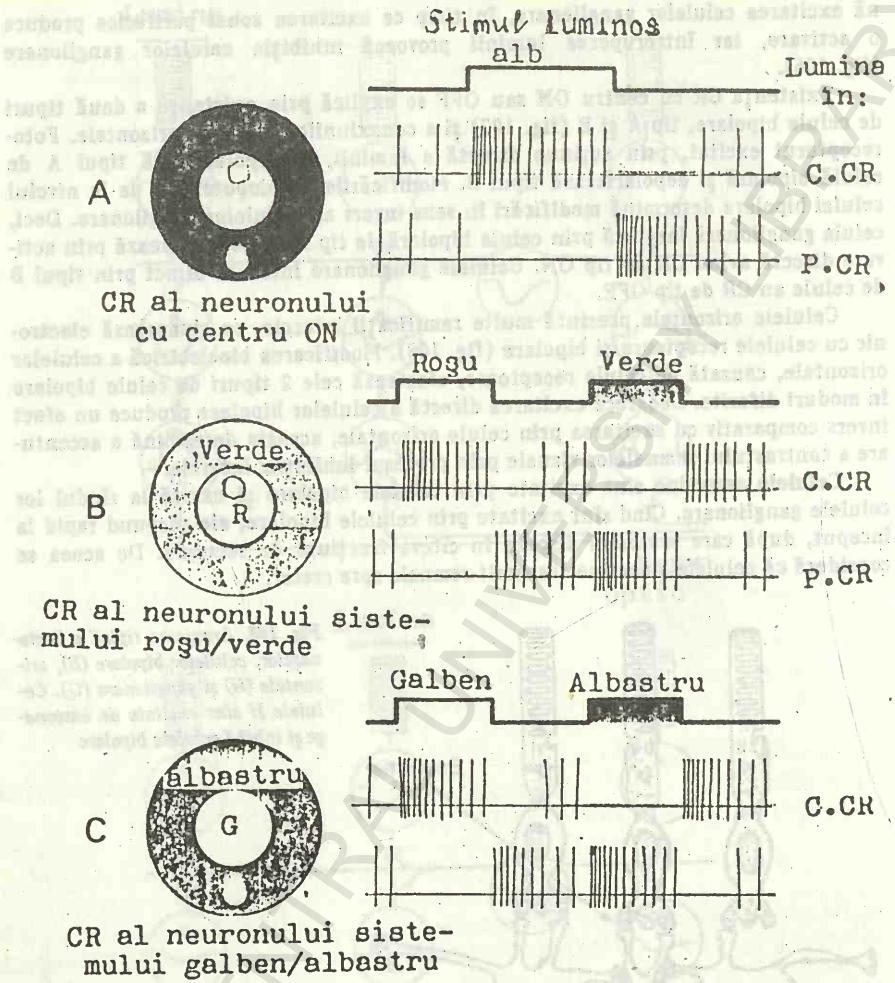


Fig. 109. Organizarea cîmpurilor receptoare pentru lumina colorată: C — centru; CR — cîmp receptor; P — periferie; R — roşu; G — galben. În A — sistemul lumină/întuneric; B — lumina roşie proiectată în centrul CR activează celulele ganglionare, iar asupra periferiei provoacă inhibiţie. Lumina verde acţionează invers. Tot aşa se interpretează şi în C (Schmidt)

În privinţa reacţiei celulelor ganglionare la **stimuli cromatici**, au fost găsite cîteva tipuri de CR: cu centru ce reacţionează la lumina roşie şi periferia la lumina verde; cu centru care reacţionează la lumina galbenă, iar periferia la lumina albastră, precum şi CR ce reacţionează la diferite lungimi de undă din spectrul vizibil, deci CR pentru lumină/întuneric (fig. 109). Existenţa celulelor ganglionare care reacţionează diferit la culori variate, constituie o dovadă că analiza culorilor începe în segmentul periferic al analizatorului.

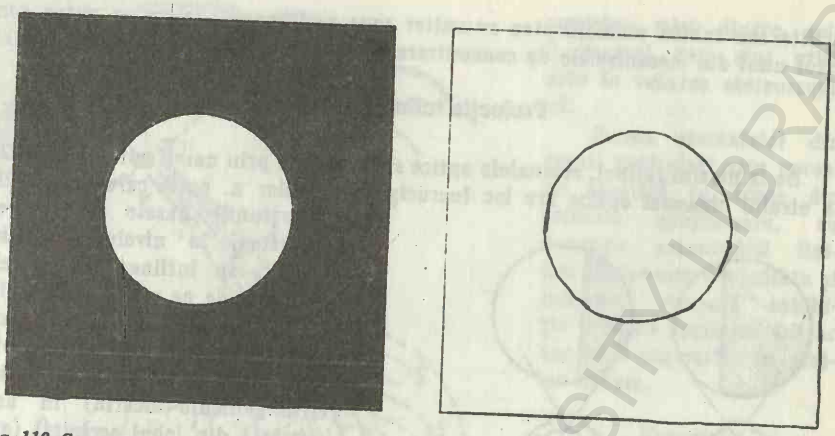


Fig. 110. Contrastul simultan. Fixînd cu privirea discul stîng la distanţă de 50 cm, marginea apare mai luminoasă. Discul de pe fondul alb apare mai închis la culoare decît discul de pe fondul negru (Schmidt)

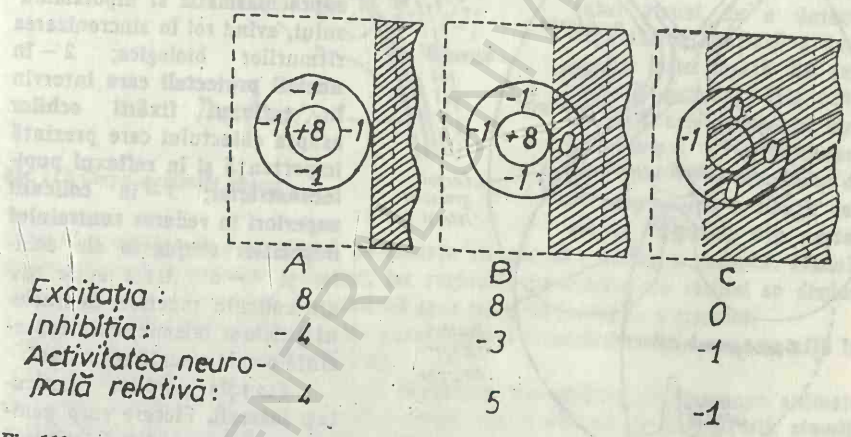


Fig. 111. Modificarea răspunsului celulei ganglionare cu CR de tip ON la deplasarea graniţei luminăîntuneric de-a lungul CR. Numerele din figură indică nivelul relativ de excitare sau inhibare. În A, atît centrul, cît şi periferia sînt iluminate uniform, iar excitarea netă – 4. În B apare o diminuare a inhibiţiei, excitarea netă fiind maximă (egală cu 5). În C e stimulată o zonă redusă din aria inhibitorie, iar centrul CR e întunecat. Rezultanta reprezintă o inhibiţie a activităţii spontane a celulei ganglionare (Schmidt)

Neurofiziologia contrastului simultan. Fig. 110 ilustrează contrastul simultan. El poate fi explicat pe baza modului de organizare a CR cu centru ON sau OFF (fig. 111). Din această figură rezultă că perceperea subiectivă a gradului de iluminare în procesul contrastului simultan este corelată cu frecvenţa impulsurilor din neuronii ganglionari care au CR cu centru ON.

Reglarea funcţiei retinei prin fibre centrifuge. Au fost puse în evidenţă fibre descendente, care sinapsează cu celulele amacrine sau ganglionare. Ele pot

facilita sau inhiba sensibilitatea anumitor zone retiniene. Aceasta ar putea constitui unul din mecanismele de concentrare a atenţiei asupra unui detaliu vizual.

Proiecţia retinei în SNC

De la nivelul retinei, semnalele optice sînt conduse prin nervii optici (fig. 112). La nivelul **chiasmei optice** are loc încrucişarea fibrelor n. optic care provin din porţiunile nazale ale retinei; acestea, la nivelul **tractului optic**, se întîlnesc cu fibrele plecate de pe retina temporală. După sinapsă în corpii geniculaţi laterali, semnalele optice ajung prin **radiaţia optică** (fs. geniculo-calcarin) în aria striată din lobul occipital (ariile 17, 18, 19). De pe căile optice se desprind fibre care merg: 1 – din tract optic în **nucleul suprachiasmatic** al hipotalamusului, avînd rol în sincronizarea ritmurilor biologice; 2 – în **nucleii pretectali** care intervin în **reflexul fixării ochilor** asupra obiectului care prezintă importanţă şi în **reflexul pupiloconstrictor**; 3 – în **coliculii superiori** în vederea **controlului mişcărilor conjugate** ale ochilor şi 4 – din tract optic sau din colicului superiori în **nucleul pulvinar** talamic, care reprezintă o cale vizuală secundară.

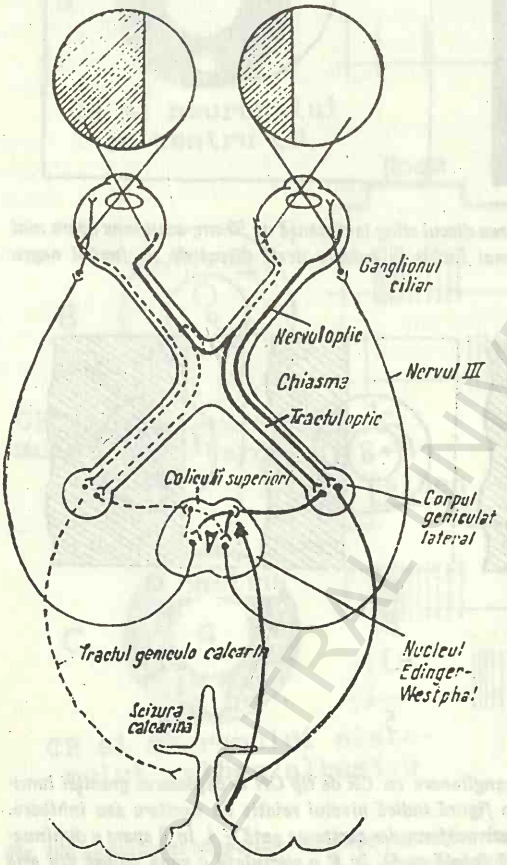


Fig. 112. Căile optice

Funcţia corpilor geniculaţi laterali. Fiecare corp geniculat e format din 6 straturi nucleare suprapuse (fig. 113). Straturile 2, 3, 5 primesc semnale din zona temporală a retinei ipsilaterale (liniile întrerupte), iar straturile 1, 4, 6 primesc semnale din retina nazală a ochiului contralateral (liniile continue). Faptul că mesajele pornite de la punctele retiniene corespunzătoare ajung în teritorii strîns învecinate ale corpilor geniculaţi laterali prezintă importanţă pentru: 1 – **fuzionarea vederii**, ceea ce presupune un control adecvat al mişcărilor celor 2 ochi în aşa fel, încît cele 2 imagini retiniene să se poată suprapune exact şi 2 – **perceperea stereoscopică a profunzimii**, care depinde de compararea imaginilor celor 2 ochi şi analiza dife-

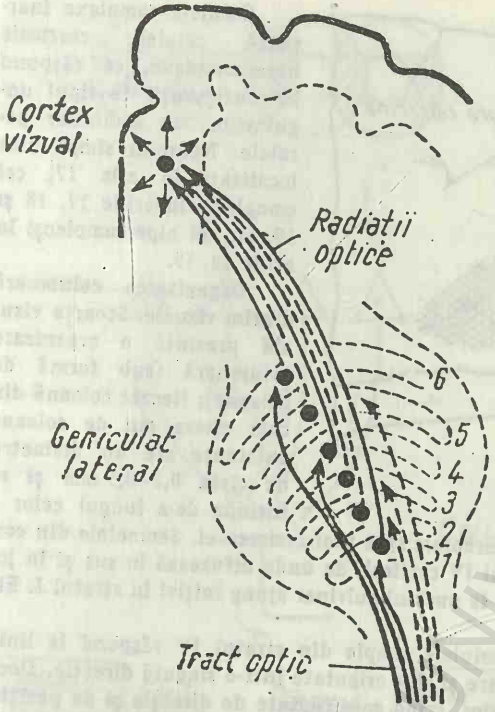


Fig. 113. Corpul geniculat lateral

renţelor mici dintre cele 2 imagini, care sînt utilizate în vederea stereoscopică.

Forma semnalelor din corpii geniculaţi este aproape identică cu aceea din celulele ganglionare, cu excepţia accentuării liniilor dintre zonele excitate şi inhibate. Această inhibiţie laterală suplimentară ar accentua contrastul imaginilor vizuale.

Funcţia scoarţei vizuale primare

Capacitatea analizatorului vizual de a detecta organizarea spaţială a imaginilor este legată de aria vizuală primară (fig. 114). Această arie (**cortexul striat** = cîmpul 17 Brodmann) este dispusă cu precădere de o parte şi alta a fisurii calcarine. Retinele din partea dreaptă a ochilor se proiectează pe scoarţa vizuală din emisfera dreaptă. Macula se proiectează spre polul occipital, iar regiunile periferice ale retinei se dispun concentric în jurul maculei. Se remarcă zona mare de proiecţie a maculei.

La vertebratele inferioare, segmentul central al analizatorului optic se află în tuberculii bigemeni (**tectum opticum**).

Organizarea cîmpurilor corticale occipitale. Cercetările efectuate pe animale au demonstrat că neuronii cortexului vizual pot fi divizaţi în 3 categorii: **simplu, complecşi şi hipercomplecşi.** Un număr redus de celule simple prezintă cîmpul receptor (CR) sub formă circulară, ca la celulele ganglionare retiniene; majoritatea CR nu sînt dispuse sub formă concentrică, ci în diferite combinaţii, cu particularitatea că zonele excitatorii (ON) sînt separate de cele inhibitorii (OFF) printr-o **margine rectilinie** (fig. 115). Mecanismul prin care neuronii cortexului vizual detectează în special liniile şi nu spoturile, ar putea fi explicat prin aceea că celula simplă din stratul IV al scoarţei vizuale primare primeşte aferenţe excitatorii din celulele corpului geniculat, al căror centru „On" este dispus pe retină sub formă liniară (fig. 116). Cînd se excită un singur neuron ganglionar de pe retină, intensitatea semnalului este subliminală, pentru a excita celula corticală simplă.

Celulele corticale simple inervează **celulele complexe.** Ele răspund numai la contururi drepte, cu o anumită orientare specifică. Mulţi neuroni corticali complecşi sînt activaţi mai intens cînd un model excitator se află în mişcare. În acest caz prezintă importanţă direcţia de mişcare (fig. 117).

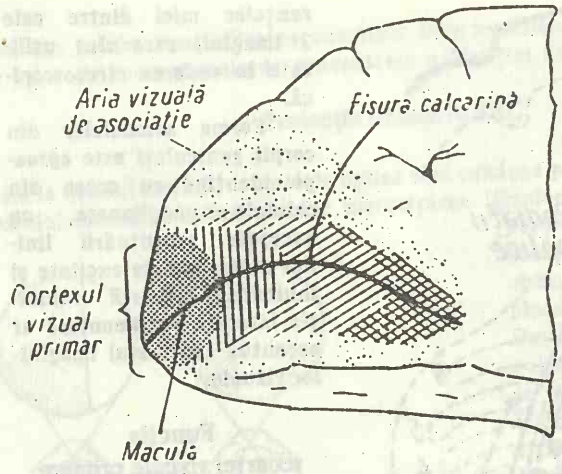


Fig. 114. Scoarța vizuală

Celulele complexe inervează celulele corticale **hipercomplexe,** ce răspund la configurații de tipul unghiurilor sau a liniilor paralele. Neuronii simpli sînt localizați în aria 17, cei complecși în ariile 17, 18 și 19, iar cei hipercomplecși în ariile 18, 19.

Organizarea columnară a ariei vizuale. Scoarța vizuală prezintă o organizare columnară (sub formă de coloane); fiecare coloană din cele cîteva mii de coloane existente are un diametru de circa 0,2–0,5 mm și se întinde de-a lungul celor 6 straturi de pe suprafața scoarței cerebrale spre profunzimea ei. Semnalele din corpii geniculați se termină în stratul IV cortical, de unde difuzează în sus și în jos de-a lungul coloanei. Semnalele de la nucleul pulvinar ajung inițial în stratul I. Ele au, probabil, un rol modulator.

În cadrul fiecărei coloane, celulele simple din stratul IV răspund la linii, care au pe retină o singură înclinare și sînt orientate într-o singură direcție. Deci, acești neuroni sînt **detectorii liniilor,** avînd **specificitate de direcție și de poziție.**

Odată ce semnalul se deplasează din stratul IV de-a lungul coloanei, unii neuroni (**celulele complexe**) răspund la stimuli care au aceeași direcție, dar nu și aceeași poziție. Cu alte cuvinte, linia poate fi deplasată ușor lateral în ambele

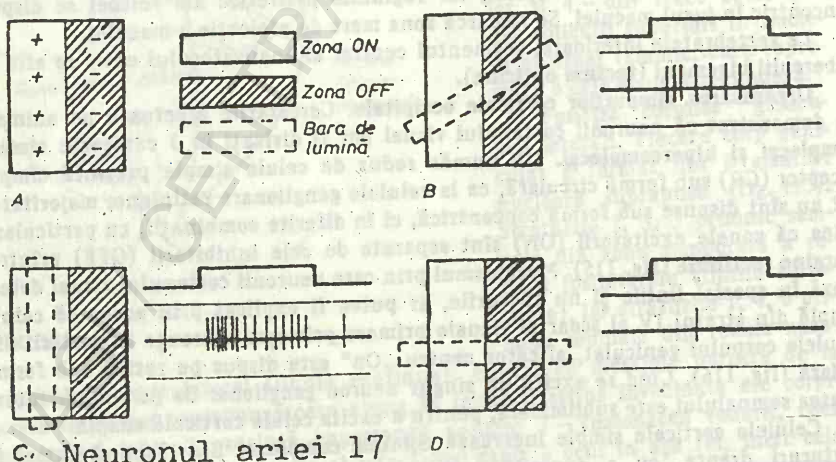


Fig. 115. Organizarea unui cîmp receptor simplu din cortexul vizual. Lumina determină efect maxim asupra celulelor simple, cînd se suprapune peste zona „On" a CR; dacă lumina pătrunde în zona „OFF", celulele sînt inhibate (Hubel, Wiesel)

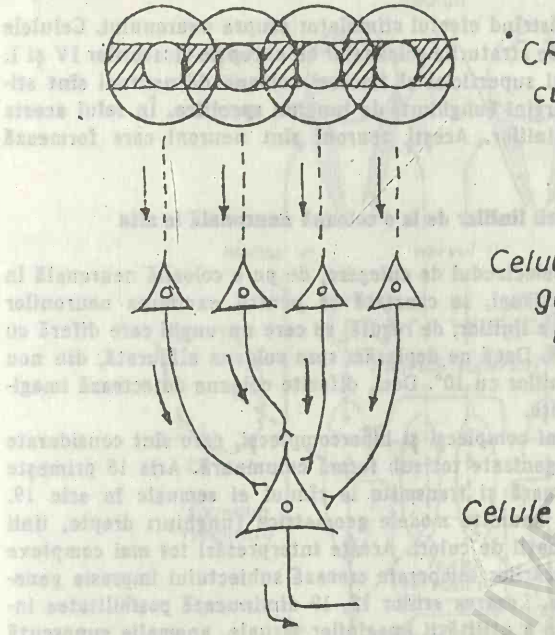


Fig. 116. Mecanismul responsabil de forma CR al celulelor simple

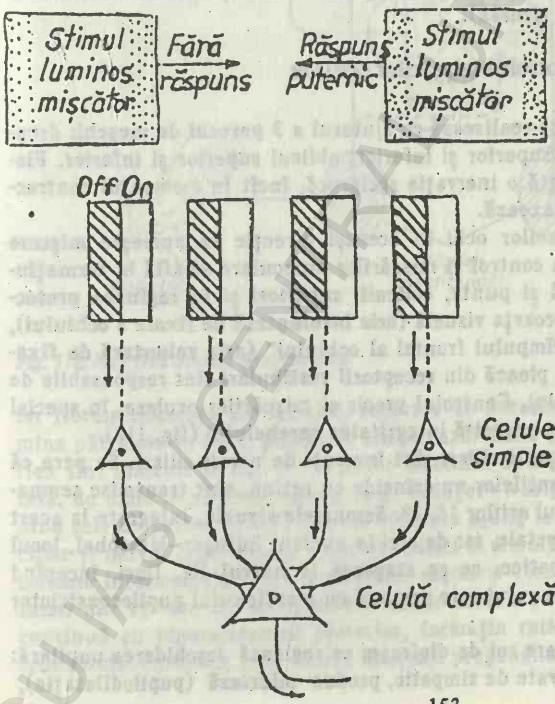


Fig. 117. Excitarea celulelor complexe are loc numai atunci cînd stimulul luminos acționează inițial asupra zonei On a CR al celulelor simple (Eckert)

Com. 142

BCU IAȘI CENTRALA UNIVERSITY LIBRARY

direcţii pe o distanţă mică, păstrînd efectul stimulator asupra neuronului. Celulele complexe sînt prezente în toate straturile coloanelor cu excepţia straturilor IV şi I.

Mulţi neuroni din stratul superficial al fiecărei coloane de neuroni sînt stimulaţi numai de linii sau margini (unghiuri) de lungimi specifice. În felul acesta se poate detecta lungimea liniilor. Aceşti neuroni sînt neuroni care formează celulele hipercomplexe.

Schimbarea orientării liniilor de la o coloană neuronală la alta

Dacă se deplasează microelectrodul de culegere, de pe o coloană neuronală în coloana vecină din cortexul vizual, se constată că pentru excitarea neuronilor este necesară o altă orientare a liniilor; de regulă, se cere un unghi care diferă cu circa 10° de coloana adiacentă. Dacă ne deplasăm spre coloana alăturată, din nou este necesară o înclinare a liniilor cu 10°. Deci, diferite coloane detectează imaginile orientate în direcţii diferite.

Ariile 18 şi 19, cu neuroni complecşi şi hipercomplecşi, care sînt considerate arii vizuale asociative, sînt organizate tot sub formă columnară. Aria 18 primeşte semnale din aria vizuală primară şi transmite la rîndul ei semnale în aria 19. Aceste arii sînt stimulate de anumite modele geometrice (unghiuri drepte, linii curbe) sau de anumite combinaţii de culori. Aceste interpretări tot mai complexe ale culorilor, formelor, modificărilor temporare creează subiectului impresia generală a scenei vizuale observate. Lezarea ariilor 18, 19 diminuează posibilitatea interpretării formei, mărimii sau a utilităţii imaginilor vizuale, anomalie cunoscută sub numele de alexie (agnozie vizuală).

Controlul mişcărilor oculare

Mişcările globului ocular se realizează cu ajutorul a 3 perechi de muşchi: dreptul median şi lateral; dreptul superior şi inferior; oblicul superior şi inferior. Fiecare pereche de muşchi prezintă o inervaţie reciprocă, încît în momentul contracţiei unuia din ei celălalt se relaxează.

Mişcarea simultană a ambilor ochi în aceeaşi direcţie se numeşte mişcare conjugată a ochilor. Centrii de control ai mişcărilor binoculare se află în formaţiunea reticulată din mezencefal şi punte, coliculii superiori şi în regiunea pretectală. Ei primesc aferenţe din scoarţa vizuală (aria involuntară de fixare a ochiului), direct sau prin intermediul „cîmpului frontal al ochiului" (aria voluntară de fixare a ochiului). Excitaţiile care pleacă din receptorii vestibulari sînt responsabile de mişcările nistagmice ale ochiului. Controlul precis al mişcărilor oculare, în special al mişcărilor lente de urmărire, necesită integritatea cerebelului (fig. 118).

Controlul acomodării. Muşchii ciliari sînt inervaţi de nervii ciliari. Se pare că ori de cîte ori planul focal al lentilelor nu coincide cu retina, sînt transmise semnale pe calea optică pînă la nivelul ariilor 18, 19. Semnalele vizuale, integrate la acest nivel, sînt transmise ariei pretectale, iar de aici la nucleul Edinger–Westphal, locul de origine a fibrelor parasimpatice, ce se ataşează la nervul III. Deci, începînd cu nucleii pretectali, calea reflexului este comună cu a reflexului pupiloconstrictor (fig. 119).

Reflexele pupilare. Irisul are rol de diafragm ce reglează deschiderea pupilară: fibrele musculare radiale, inervate de simpatic, produc midriază (pupilodilataţie),

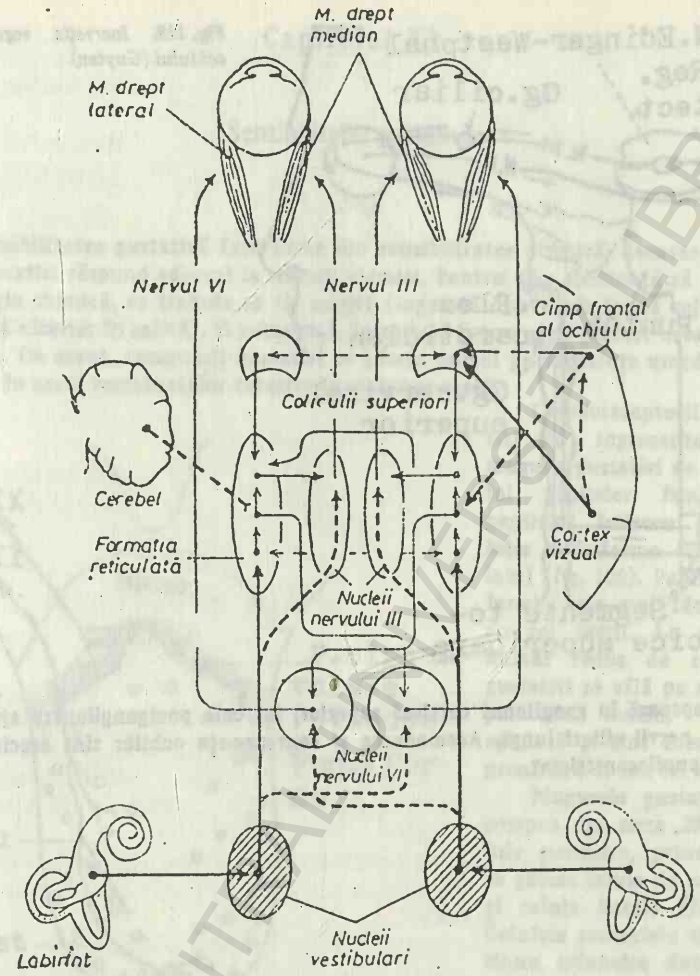


Fig. 118. Mișcările oculare pe orizontală

iar fibrele circulare ale irisului, inervate de parasimpatic, produc **mioză**. Cînd lumina pătrunde în ochi, pupila se micșorează. Căile prin care se realizează acest reflex sînt indicate în fig. 119. Fibrele tractului optic sinapsează în regiunea pretectală, de unde impulsurile ajung la n. Edinger–Westphal de ambele părți, predominînd cele de partea opusă. Fibrele eferențe ajung la iris prin nervul III, ganglionul ciliar și nervul ciliar scurt. Mușchii radiari ai irisului primesc fibrele simpatice din coloana intermediolaterală a primului segment toracic. Excitarea neuronilor vegetativi din T_1 are loc ca urmare a căilor eferente care încep în **scoarța frontală**, continuă cu **hipotalamusul posterior, formația reticulată** din partea inferioară a trunchiului cerebral, care excită neuronii preganglionari din T_1. Fibrele preganglio-

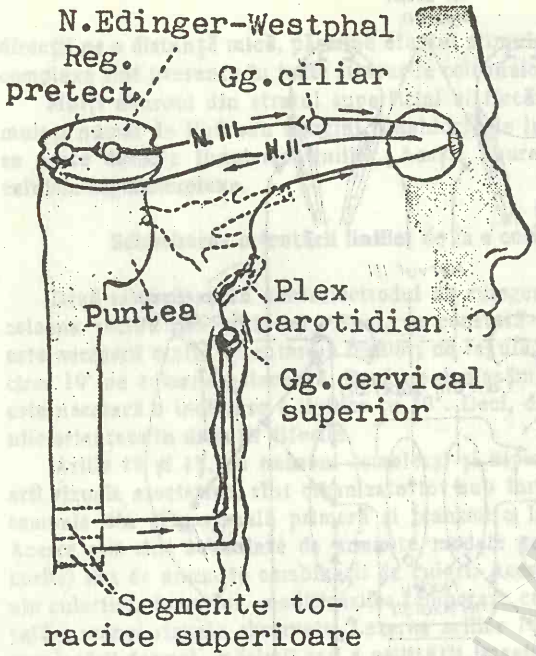


Fig. 119. Inervația vegetativă a ochiului (Guyton)

nare sinapsează în ganglionul cervical superior, iar cele postganglionare ajung la iris prin nervii ciliari lungi. Acomodarea și convergența ochilor sînt asociate cu reflexul pupiloconstrictor.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul XI

Sensibilitatea gustativă

Sensibilitatea gustativă face parte din sensibilitatea chimică, deoarece receptorii gustativi răspund adecvat la stimuli chimici. Pentru ca o substanţă să producă o senzaţie chimică, ea trebuie să fie solvită (ingerată direct sub formă solvită sau dizolvată ulterior în salivă). O substanţă, introdusă într-o gură perfect uscată, este insipidă. De aceea, receptorii gustativi se găsesc numai pe suprafeţe umede, fiind limitaţi în cazul vertebratelor terestre la regiunea orală.

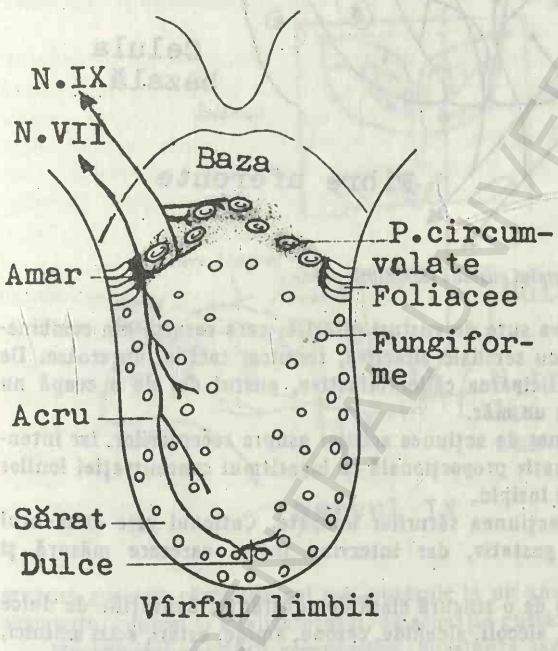


Fig. 120. Distribuţia papilelor gustative, inervarea lor şi harta cîmpurilor gustative

Chemoreceptorii gustativi sînt reprezentaţi prin **mugurii gustativi** de la nivelul **papilelor fungiforme, papilelor foliacee şi papilelor caliciforme** (circumvolate) (fig. 120). Papilele filiforme, cele mai răspîndite, au rol tactil. La om, un număr redus de receptori gustativi se află pe mucoasa palatului moale, faringe, epiglotă şi sînt inervaţi cu precădere de nervul vag.

Mugurele gustativ este compus din circa 20 de celule gustative, printre care se găsesc celule de susţinere şi celule bazale (fig. 121). Celulele senzoriale sînt continuu reînnoite după circa 10 zile prin activitatea celulelor bazale.

Celulele senzoriale prezintă la polul apical **microvilozităţi**, ce pătrund prin porul gustativ în cavitatea bucală. Pe suprafaţa lor se află receptorii pentru substanţele sapide. Fiecare celulă senzorială este înconjurată de circa 50 fibre nervoase, ce reprezintă dendritele neuronilor din ganglionul facialului pentru cele 2/3 anterioare ale limbii şi ale neuronilor din ganglionul nervului IX pentru treimea posterioară. Receptorii gustativi sînt foarte sensibili şi la stimuli tactili, termici şi dureroşi.

Senzaţiile gustative primare. Pe baza studiilor psihologice se consideră că există 4 senzaţii gustative primare: **dulce, sărat, acru, amar.** Cu toate acestea, un

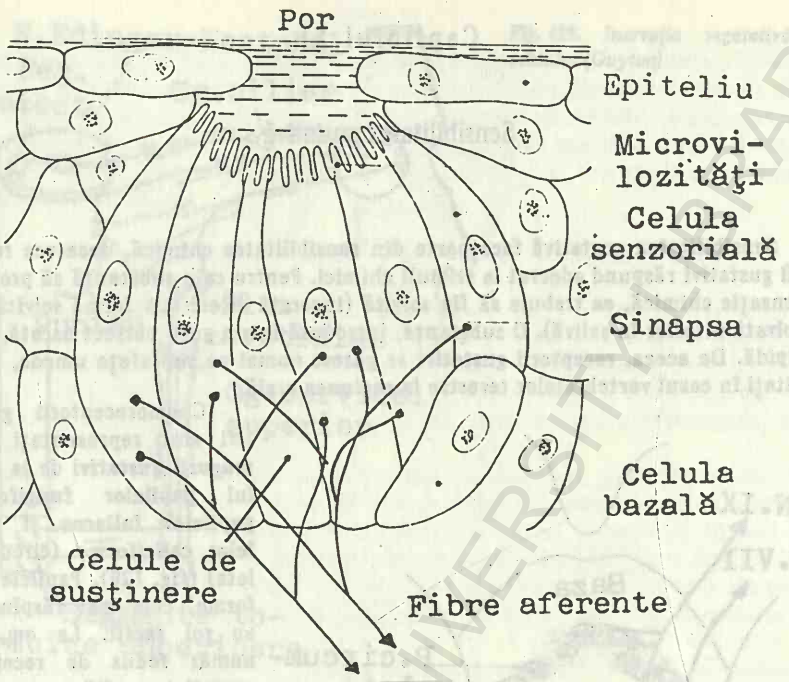


Fig. 121. Structura şi inervaţia mugurelui gustativ (Schmidt)

subiect poate recepţiona cîteva sute de gusturi diferite, care rezultă din combinarea acestor senzaţii primare cu semnale olfactive, termice, tactile, dureroase. De exemplu, dacă excludem participarea căilor olfactive, gustul dat de o ceapă nu poate fi deosebit de cel dat de un măr.

Gustul acid este determinat de acţiunea acizilor asupra receptorilor, iar intensitatea senzaţiei este aproximativ proporţională cu logaritmul concentraţiei ionilor de hidrogen. Acidul boric este insipid.

Gustul sărat apare sub acţiunea sărurilor ionizate. Cationul este elementul care stimulează receptorul gustativ, dar intervine într-o oarecare măsură şi anionul.

Gustul dulce nu e produs de o singură clasă de substanţe. Senzaţiile de dulce sînt determinate de: zaharuri, alcooli, aldehide, cetone, amide, esteri, acizi aminici, acizi sulfonici, acizi halogenaţi sau unele săruri anorganice de beriliu.

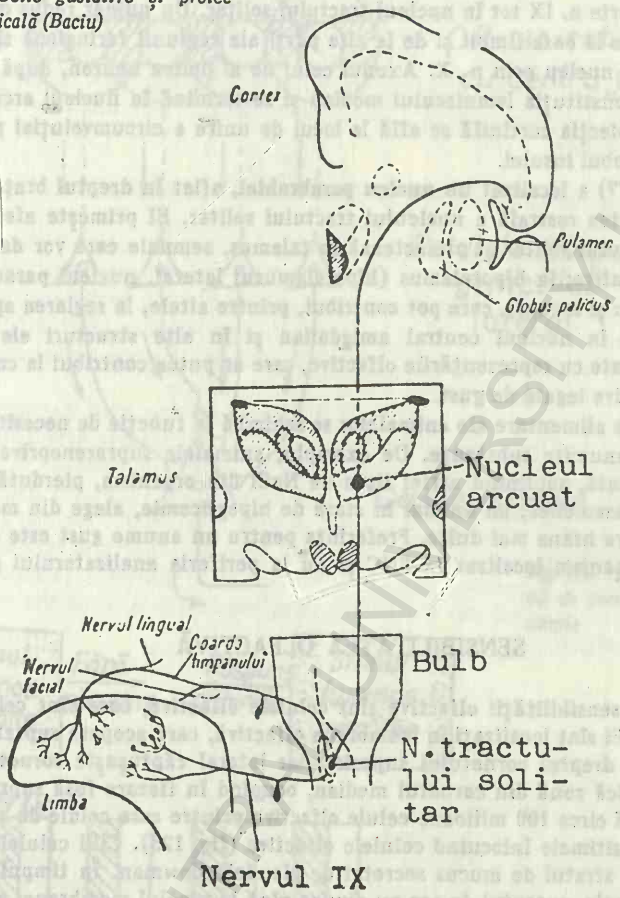
Gustul amar e produs îndeosebi de alcaloizi: chinina, cofeina, stricnina, nicotina etc.

Harta cîmpurilor gustative este indicată în figura 120.

Valoarea intensităţii de prag diferă pentru diferite substanţe; sensibilitatea maximă se observă pentru substanţe amare.

Specificitatea mugurilor gustativi. Majoritatea mugurilor gustativi răspund într-un grad diferit la trei sau chiar la toţi 4 stimuli gustativi primari.Nici fibrele gustative nu sînt specifice, deoarece atît impulsurile gustative, cît şi cele termice de la nivelul limbii, sînt transmise prin aceiaşi neuroni senzitivi. Totuşi, fiecare

Fig. 122. Căile gustative și proiecția lor corticală (Baciu)



mugure gustativ răspunde cel mai puternic la un anumit stimul care, prelucrat în segmentul central al analizatorului, dă senzația gustativă respectivă.

Mecanismul excitării receptorilor. Substanța sapidă, după absorbție, interacționează chimic cu o substanță receptoare specifică din vilozitatea gustativă, fapt care induce apariția potențialului de receptor. Acesta, după unele păreri, induce potențialul de acțiune în segmentul de conducere, iar după alte păreri, determină eliberarea unui mediator chimic din celula receptoare, care induce potențialul de acțiune autopropagabil.

Sub influența unui stimul gustativ continuu se produce **adaptarea** receptorilor, mai rapidă pentru substanțe sărate și dulci. La om, senzația de sărat, produsă de NaCl 5%, dispare complet după 7 secunde.

Căile de conducere de la nivelul papilelor linguale pînă la scoarță cuprind 3 neuroni (fig. 122). Semnalele gustative din cele 2/3 anterioare ale limbii sînt conduse prin nervul coarda timpanului în nucleul tractului solitar din trunchiul cere-

bral, iar de la nivelul papilelor circumvolate şi al altor regiuni posterioare ale gurii, sînt transmise prin n. IX tot în nucleul tractului solitar. Un număr redus de impulsuri gustative de la baza limbii şi de la alte părţi ale regiunii faringiene sînt transmise în acelaşi nucleu prin n. X. Axonul celui de al doilea neuron, după încrucişare, intră în constituţia lemniscului median şi se termină în nucleul arcuat talamic. La om, proiecţia corticală se află la locul de unire a circumvoluţiei parietale ascendente cu lobul insulei.

Norgren ('77) a localizat un **nucleu parabrahial,** aflat în dreptul braţelor conjunctive, în partea rostrală a nucleului tractului solitar. El primeşte aferenţe de la nucleul tractului solitar şi proiectează în talamus, semnale care vor da naştere senzaţiilor gustative; în hipotalamus (hipotalamusul lateral, nucleul paraventricular, dorsomedian şi arcuat), care pot contribui, printre altele, la reglarea apetitului şi a saţietăţii; în nucleul central amigdalian şi în alte structuri ale lobului temporal alăturate cu reprezentările olfactive, care ar putea contribui la conferirea calităţilor afective legate de gust.

Preferinţele alimentare ale animalelor se schimbă în funcţie de necesităţile organismului în anumite substanţe. De exemplu, animalele suprarenoprive preferă apa de băut sărată, suplinind astfel lipsa de NaCl din organism, pierdută excesiv prin urină. De asemenea, un animal în stare de hipoglicemie, alege din mai multe feluri de mîncare hrana mai dulce. Preferinţa pentru un anume gust este determinată de un mecanism localizat în SNC şi nu la periferia analizatorului gustativ.

SENSIBILITATEA OLFACTIVĂ

Receptorii sensibilităţii olfactive sînt celulele olfactive, care sînt celule nervoase bipolare. Ei sînt localizaţi în membrana olfactivă, care acoperă suprafaţa septului nazal din dreptul cornetului superior, iar lateral căptuşeşte cornetul nazal superior şi o mică zonă din cornetul median, ocupînd în fiecare fosă suprafaţa de 240 mm^2. Există circa 100 milioane celule olfactive printre care celule de susţinere şi cele bazale, ultimele înlocuind celulele olfactive (fig. 123). Cilii celulelor olfactive pătrund în stratul de mucus secretat de glandele Bowman. În timpul respiraţiei nazale normale, curentul de aer nu ajunge pînă la nivelul membranei olfactive, iar moleculele substanţei odorante pătrund la acest nivel prin difuziune. În timpul adulmecării creşte cantitatea de aer care ajunge direct la receptori.

Stimularea celulelor olfactive. Substanţele odorante trebuie să fie volatile, hidrosolubile şi într-o oarecare măsură şi liposolubile. Moleculele substanţelor odorante, dizolvate în mucusul ce acoperă epiteliul olfactiv, sînt „recunoscute" şi adsorbite selectiv la suprafaţa cililor din butonul olfactiv, de către unii receptori specifici localizaţi în membrana acestora. Ca urmare, apare un **potenţial generator,** care induce potenţialul de acţiune. Înregistrarea potenţialelor generatoare dă naştere unei **electroolfactograme.**

Senzaţiile olfactive. Se consideră că multitudinea senzaţiilor olfactive rezultă din combinarea unui număr mai redus de senzaţii olfactive primare, în aceeaşi manieră în care diferite gusturi provin din combinarea senzaţiilor primare de acid, dulce, sărat şi amar. Pe baza testelor psihologice, a înregistrării activităţii electrice a receptorilor şi a existenţei unor subiecţi care nu simt anumite substanţe odoran-

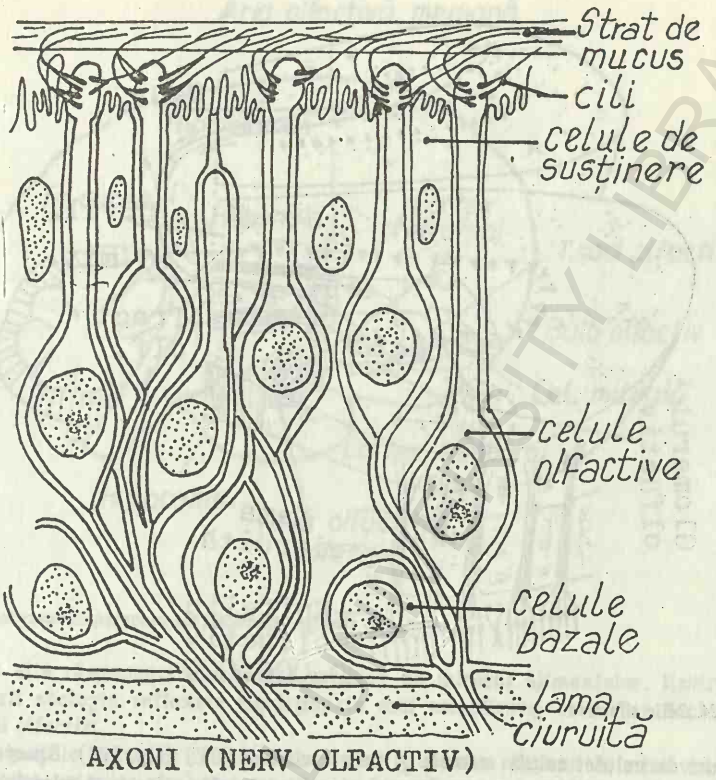


Fig. 123. Structura epiteliului olfactiv

te, se consideră că ar exista circa 50 **senzații odorante primare**, ceea ce contrastează, de exemplu, cu numai 3 tipuri diferite de conuri, care permit identificarea oricărei culori.

Sensibilitatea olfactivă este foarte variată de la un individ la altul și chiar la același individ de la un moment la altul. Ea este mai mare la femei decît la bărbați și crește în timpul ovulației și, în special, în cursul sarcinii. La bătrîni simțul mirosului diminuează.

Animalele de pradă și căprioara au mirosul foarte dezvoltat. Cîinele, de exemplu, recunoaște urma stăpînului după miros. Animalele cu mirosul foarte dezvoltat au fost numite **macrosmatice**. Mamiferele acvatice sînt **anosmatice** – lipsite de miros.

Adaptarea. Sensibilitatea olfactivă se adaptează pînă la extincție în interval de cîteva minute. Deoarece adaptarea psihologică este mai rapidă decît adaptarea receptorilor, s-a sugerat că acest proces are loc la nivelul SNC prin fibre centrifuge (eferente), care pleacă din ariile olfactive cerebrale spre celulele granulare din bulbul olfactiv. Aceste celule inhibă transmiterea semnalelor olfactive prin sinapsele inhibitorii GABA-ergice, pe care le realizează cu celulele mitrale și vloase din bulbul olfactiv.

Căile olfactive. Axonii celulelor olfactive, care formează nervul olfactiv, pătrund prin lama ciuruită a etmoidului în bulbul olfactiv, unde fac sinapse cu

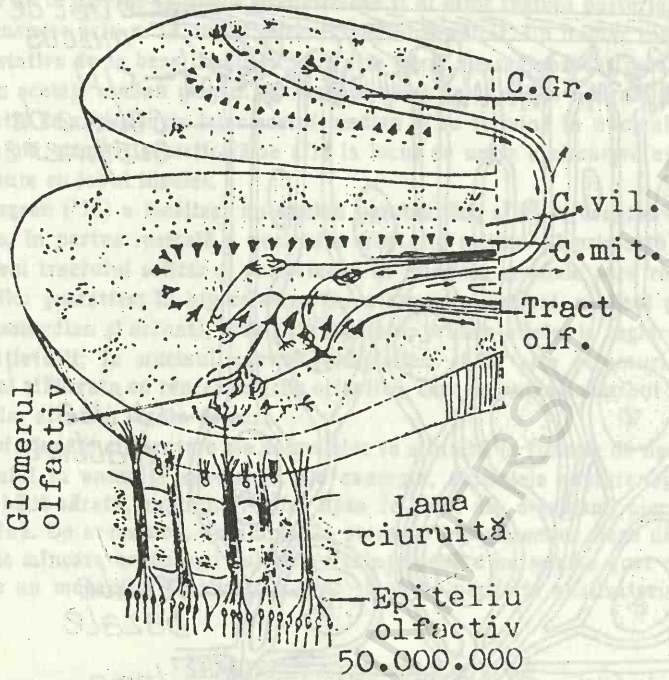


Fig. 124. Căile olfactive

2 tipuri de celule: celule **mitrale** şi celule **viloase** (CV) (fig. 124). Sinapsa se realizează la nivelul glomerulului olfactiv. Axonii celulelor viloase şi mitrale formează **tractul olfactiv,** care se termină în **aria olfactivă mediană** şi **aria olfactivă laterală. Aria olfactivă mediană** este compusă dintr-un grup de nuclei localizaţi în partea mediană a creierului, anterior hipotalamusului. Acest grup cuprinde nucleul olfactiv, tuberculul olfactiv (substanţa perforată anterioară), porţiuni din hipotalamus şi alte arii adiacente.

Aria olfactivă laterală (fig. 125) este compusă cu precădere din cortexul prepiriform şi piriform, aria entorinală (cîmpul 28 Brodmann) şi o parte din nucleii amigdalieni.

De la nivelul ambelor arii olfactive pleacă fibre în diverse zone ale sistemului limbic, arii talamice asociate şi în diverşi nuclei din trunchiul cerebral.

Aria olfactivă laterală este responsabilă de aspectele mai complicate ale olfacţiei, cum ar fi integrarea senzaţiilor olfactive cu senzaţii somatice, vizuale, tactile etc. Acţionînd în asociaţie cu alte arii corticale localizate anterior (uncus, cortexul orbitofrontal şi frontal), aceste arii sînt responsabile de pofta subiecţilor pentru anumite alimente. Probabil că în aceste zone, pe baza experienţei anterioare, apare o preferinţă sau repulsie faţă de un anume aliment.

Aria piriformă din cortexul temporal este considerată deseori ca fiind **aria olfactivă primară.** Extirparea completă a ariei olfactive laterale afectează puţin răspunsurile elementare la stimuli olfactivi ca, de exemplu, lingerea buzelor, sali-

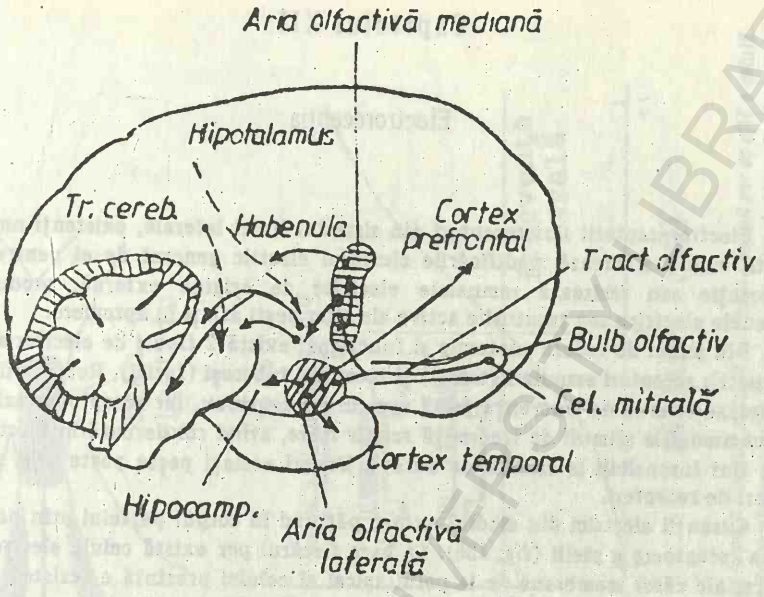


Fig. 125. Conexiunile nervoase ale sistemului olfactiv (Guyton)

vaţia sau alte răspunsuri alimentare produse de mirosul alimentelor. Extirparea acestei arii aboleşte reflexele condiţionate mai complicate, care sînt declanşate de stimuli olfactivi.

Terminaţiile nervoase libere ale nervului trigemen răspund la mirosuri înţepătoare (oţet, amoniac etc.) sau usturătoare (ceapă, usturoi, ridiche etc.).

Importanţa biologică a mirosului. La multe animale mirosul joacă un rol fundamental în căutarea hranei. Puii mamiferelor găsesc mamelele după mirosul de lapte. Mirosul alimentelor declanşează secreţiile de sucuri digestive, precum şi motilitatea tractului digestiv. Mirosul ajută la controlul calităţii alimentelor şi al aerului respirator. De asemenea, mirosul are rol important în declanşarea reflexelor sexuale, iar la multe specii în declanşarea unor reacţii reflexe de apărare şi în marcarea teritoriilor.

Capitolul XII

Electroreceptia

Electroreceptorii sînt receptori din sistemul liniei laterale, existenţi numai la peşti, care prelucrează modificările cîmpului electric generat de ei pentru electrolocaţie sau sesizează semnalele electrice de origine externă, produse de organele electrice sau ţesuturile active ale altor peşti aflaţi în apropiere.

Din punct de vedere anatomic şi funcţional există 2 tipuri de electroreceptori (Benett): **receptori ampulari** (tonici) şi **receptori tuberoşi** (fazici). Receptorii tonici sesizează stimuli de frecvenţă joasă sau curent continuu, iar receptorii fazici răspund numai la stimuli de frecvenţă relativ mare, avînd rol de bază în electrolocaţie; sînt insensibili la stimuli de durată. Uneori acelaşi peşte poate avea ambele tipuri de receptori.

Curenţii electrici din mediul extern pătrund în corpul peştelui prin porii din zona receptoare a pielii (fig. 126). La baza fiecărui por există celule electroreceptoare, ale căror membrane de la polul apical al celulei prezintă o rezistenţă electrică mai mică comparativ cu membrana polului bazal, ceea ce face ca membrana bazală să limiteze scurgerea curentului, determinînd excitarea numai a receptorului. Potenţialul receptor determină eliberarea mediatorului (glutamatul) şi apariţia potenţialului de acţiune în nervul VIII, nerv ce deserveşte receptorii sistemului liniei laterale. Curentul ce iese din corpul animalului hiperpolarizează membrana de la baza celulei receptoare, diminuînd eliberarea mediatorului, ceea ce duce la reducerea frecvenţei de descărcare sub nivelul descărcării spontane.

Electroreceptorii servesc pentru orientare, comunicare şi detectarea prezenţei diferitelor obiecte din mediu. Mulţi peşti prevăzuţi cu electroreceptori trăiesc în ape tulburi şi duc un mod de viaţă nocturn, iar unii, cum sînt mormiridele din Nil, caută hrana introducînd capul în mîl.

La mormiride, organele electrice creează în jurul corpului un cîmp electric slab, de formă foarte constantă, cu liniile de forţă care se reunesc la nivelul capului. Configuraţia cîmpului electric depinde de conductibilitatea apei şi de prezenţa obiectelor cu o conductibilitate electrică variabilă. Peştii electrici chiar şi în timpul înotului nu-şi îndoaie corpul, pentru a nu tulbura forma cîmpului electric care îi înconjoară. Diversele obiecte din mediu au conductibilităţi electrice diferite şi produc astfel distorsiuni diferite ale cîmpului electric. Pe această bază animalul deosebeşte obiectele.

Peştele-sabie poartă electroreceptorii pe coadă. De aceea el cercetează crăpăturile stîncilor, vîrîndu-şi coada în fiecare orificiu.

Pisica de mare poate capta biopotenţialele care apar în corpul prăzii ascunse în nisip.

Semnalele transmise de la electroreceptori ajung la cerebel, care reprezintă centrul major de prelucrare a informaţiei şi de iniţiere a comenzii adecvate (fig. 127). Într-adevăr, la peştii electrici, cerebelul este mult mai dezvoltat, atingînd maximum la mormiride, la care acoperă complet celelalte părţi ale creierului.

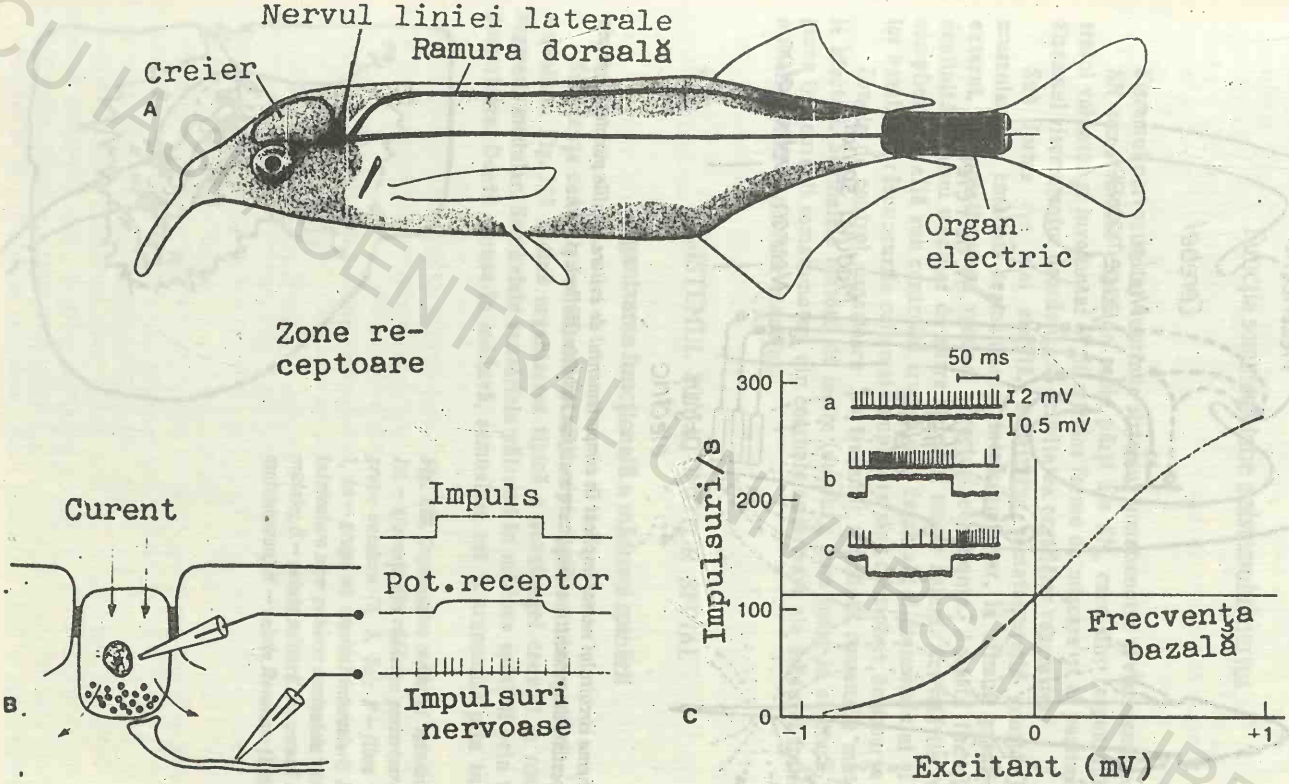


Fig. 126. A — Poziţia organelor electrice, a nervului liniei laterale şi a porilor electroreceptorilor de la peşti electrici slabi; B — la baza fiecărui por se află o celulă electroreceptoare a cărei membrană apicală prezintă o rezistenţă electrică mai redusă comparativ cu membrana bazală; C — electroreceptorul, ce prezintă o activitate spontană (a), este foarte sensibil la curenţi ce pătrund din exterior (b) sau interior (c) (Bennett)

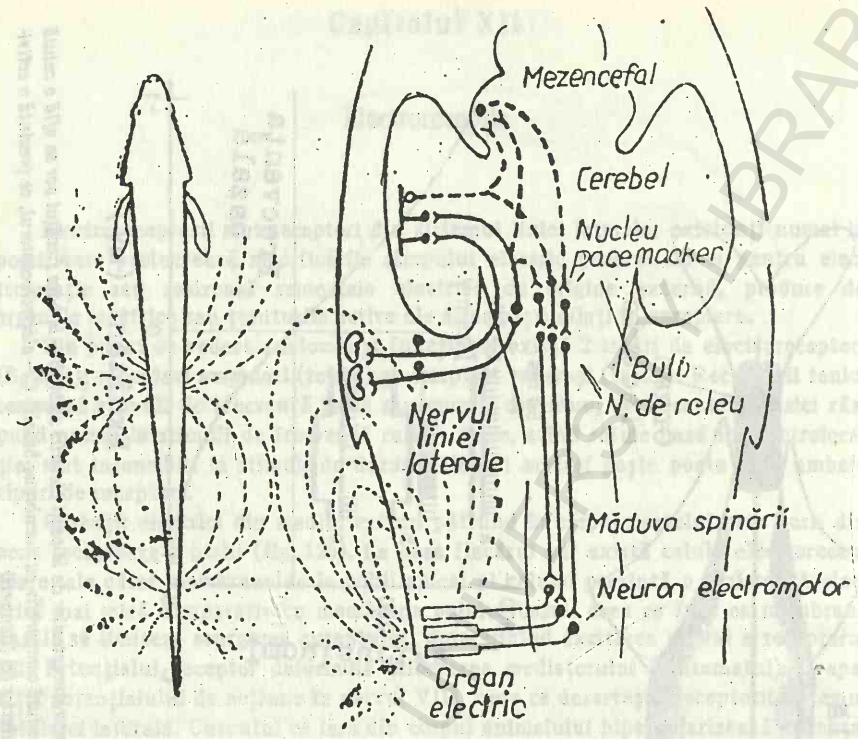


Fig. 127. Schema circuitului nervos implicat în comportamentul de evitare. Liniile punctate reprezintă legături posibile dintre centrii nervoşi, care n-au fost stabilite (Bullock şi col.)

Capitolul XIII

Funcţia somatomotorie a sistemului nervos

Sistemul nervos motor cuprinde sistemul somatomotor şi visceromotor.

SN somatomotor cuprinde acele părţi ale SN, care sînt responsabile de controlul voluntar şi involuntar al diferitelor forme de mişcare şi al posturii corpului. Sistemul visceromotor coordonează activitatea organelor vegetative.

Sub forma cea mai simplă, activitatea somatomotorie constă în reflexe musculare cu caracter segmentar şi intersegmentar, la stimuli proprioceptivi şi externi, fără participarea vreunei corecturi conştiente. Această funcţie este îndeplinită la nivel medular de către sistemul motor spinal. Activităţile reflexe mai complicate se află sub controlul trunchiului cerebral, al diencefalului şi ganglionilor bazali, iar răspunsurile cele mai complicate sînt controlate de scoarţa cerebrală.

Zonele de control superioare nu transmit niciodată comenzile motorii direct la efectori. Semnalele motorii de ieşire (output), care merg la efectori, îşi au originea în neuronii somatomotori din coarnele anterioare ale măduvei spinării sau în nucleii motori ai nervilor cranieni.

SISTEMUL SOMATOMOTOR SPINAL

Organizarea funcţională a măduvei spinării

Substanţa cenuşie a măduvei spinării reprezintă aria integrativă a reflexelor medulare. Fig. 128 indică organizarea tipică a substanţei cenuşii la nivelul unui segment medular. Semnalele senzoriale pătrund în măduva spinării prin rădăcinile posterioare. Odată ajunse în măduvă, semnalele vor fi transmise prin intermediul

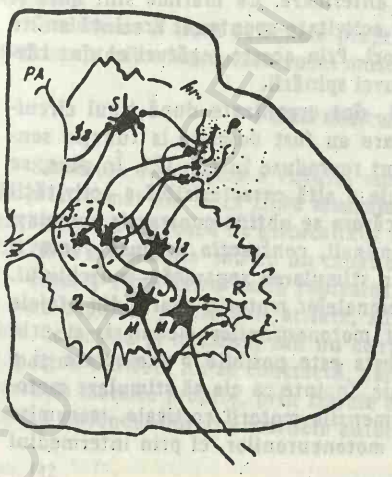


Fig. 128. Organizarea măduvei spinării la pisică. PA — aferenţa din rădăcina posterioară la diferite grupe celulare (2, 3, 3a); P — fibre piramidale; 1, 1a — grupe de neuroni intercalari; E — celulele intercalare care primesc semnalele din căile piramidale; S — celula solitară din cornul dorsal; M — motoneuron; R — celula Renshaw (Lloyd)

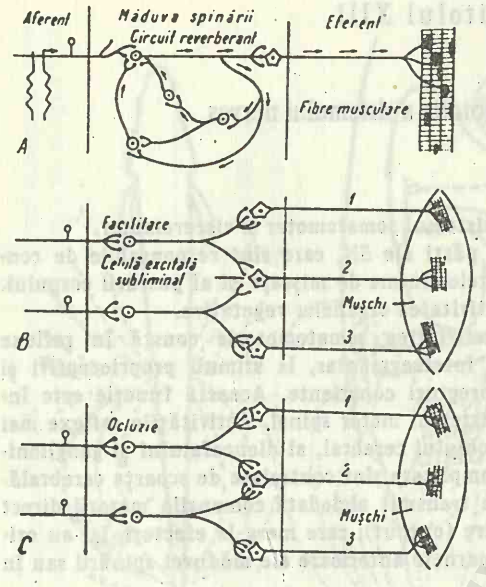


Fig. 129. Unele tipuri de circuite în actele reflexe

colateralelor, în creier, pentru perceperea senzorială, iar pe de altă parte prin măduvă, exercitînd un control al reflexelor medulare. Impulsul motor iese prin rădăcinile anterioare. Între cele 2 rădăcini ale nervilor rahidieni se interpun 2 tipuri majore de celule, legate de funcţia reflexă a măduvei spinării şi anume neuronii motori din coarnele anterioare şi celulele intercalare (numite şi celule de asociaţie sau intermediare).

Funcţia motoneuronilor anteriori. În coarnele anterioare ale măduvei spinării există 2 tipuri de motoneuroni: motoneuroni alfa şi gamma. Motoneuronii alfa, care dau naştere fibrelor A-alfa cu diametru de 9–20 mm, trec prin rădăcinile anterioare şi inervează fiecare de la 3 la cîteva sute de fibre musculare, în funcţie de mărimea unităţii motorii. Aceşti motoneuroni controlează activitatea contractilă a muşchilor scheletici.

Tot în coarnele anterioare, alături de motoneuronii mari, există motoneuroni mai mici – **gamma-motoneuroni** – care ca număr sînt egali cu 1/2 din numărul motoneuronilor alfa. Ei inervează capetele polare, contractile, ale fibrelor intrafusale, care reprezintă o parte a fusului muscular.

Neuronii intercalari. Ei se află în toate zonele măduvei spinării: în cornul posterior, cornul anterior şi în zona intermediară. Sînt de circa 30 de ori mai numeroşi comparativ cu motoneuronii din coarnele anterioare. Ca mărime sînt mici şi prezintă o mare excitabilitate, avînd deseori şi activitate spontană. Prezintă multe conexiuni atît între ei, cît şi cu neuronii motori. Prin aceste legături ei sînt răspunzători de multe funcţii integrative ale măduvei spinării.

Circuitele neuronale pe care le realizează, sînt organizate după tipul circuitelor de divergenţă, convergenţă, facilitare, care au fost descrise la funcţia senzorială a măduvei spinării şi din care unele sînt reproduse în fig. 129. În plus, se observă şi fenomenul de **ocluzie**, care constituie o altă caracteristică a activităţii reflexe: dacă 2 fibre senzitive, prin excitarea cărora se obţine contracţia aceluiaşi muşchi, sînt stimulate simultan cu stimuli liminali, contracţia produsă poate fi mai mică decît suma contracţiilor obţinute prin stimularea separată a muşchiului.

Majoritatea semnalelor senzoriale sau a semnalelor motorii, venite din etajele nervoase superioare, nu sînt transmise direct motoneuronilor medulari, ci prin intermediul celulelor intercalare. În felul acesta este posibilă o prelucrare şi o integrare a informaţiilor sosite pe diverse canale, înainte ca ele să stimuleze motoneuronii. După cum se observă în fig. 128, comenzile motorii corticale, transmise prin căile piramidale, nu sînt transmise direct motoneuronilor, ci prin intermediul celulelor intercalare.

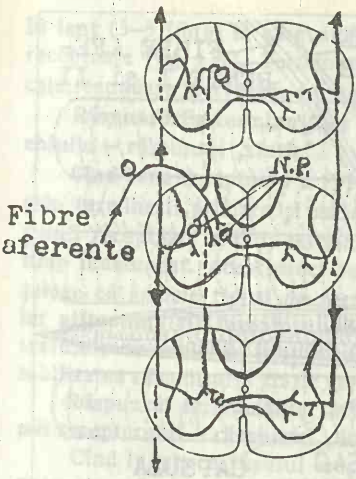


Fig. 130. Conexiunile dintre segmente medulare. NP – neuron propriospinal (Schmidt)

Sistemul celulelor inhibitorii Renshaw. Tot în coarnele anterioare, în apropierea motoneuronilor, se află numeroase celule mici, numite **celulele Renshaw.** Imediat ce axonul părăseşte corpul motoneuronului, el emite o colaterală, care sinapsează cu celulele Renshaw. Aceste celule sînt neuroni inhibitori, care realizează sinapse inhibitorii cu motoneuronii adiacenţi. Deci, stimularea motoneuronilor tinde de a inhiba motoneuronii adiacenţi, un efect denumit **inhibiţie recurentă** (fig. 128). Prin acest efect, sistemul motor se pare că utilizează principiul **inhibiţiei laterale,** descris la sistemul senzorial, în vederea „focalizării" transmiterii semnalului motor, inhibînd tendinţa de iradiere a semnalului la neuronii adiacenţi.

Căile reflexelor intersegmentare. Peste 1/2 din totalul fibrelor ascendente şi descendente medulare sînt **fibre propriospinale,** adică fibre care au originea şi se termină la nivelul măduvei spinării (fig. 130). Neuronii, care le dau naştere, se numesc **neuroni propriospinali.** Aceste fibre leagă diferite segmente ale măduvei spinării. În plus, fibrele aferente senzitive care pătrund în măduvă, trimit colaterale atît spre etajele nervoase superioare, cît şi inferioare ale măduvei. Unele colaterale străbat un număr redus de segmente medulare (1–2), în timp ce altele transmit semnale prin mai multe segmente medulare. Aceste fibre ascendente şi descendente ale măduvei intră în alcătuirea căilor reflexelor intersegmentare ca, de exemplu, mişcarea simultană, coordonată atît a membrelor anterioare, cît şi a celor posterioare. Prezenţa căilor arcurilor reflexe segmentare şi intersegmentare poate fi demonstrată prin studiul legilor reflexe ale lui Pflüger (v. Lucrări practice).

Înainte de a trata reflexele proprioceptive, să vedem modul de funcţionare a proprioceptorilor musculari: fusul muscular şi organul tendinos Golgi.

Fusul muscular şi excitarea lui

Structura fiziologică a fusului muscular (FM) e ilustrată în fig. 131. Fiecare FM este format din 3–12 **fibre musculare intrafusale,** subţiate spre capete, cu ajutorul cărora se fixează de glicocalixul fibrelor musculare scheletice extrafusale, de alte fibre intrafusale sau cu un capăt de tendon.

Fiecare fibră intrafusală reprezintă o fibră musculară scheletică foarte mică, la care capetele polare sînt striate, adică contractile, iar partea centrală conţine fibre de actină şi miozină, sau nu conţine nimic. Spre deosebire de capetele polare, partea centrală nu se contractă, dar se poate alungi. Capetele polare prezintă o inervaţie motorie proprie, prin **fibrele eferente gamma** (ϕ 5 mm), care pleacă de la gamma motoneuronii din coarnele anterioare. Numărul gamma motoneuronilor din

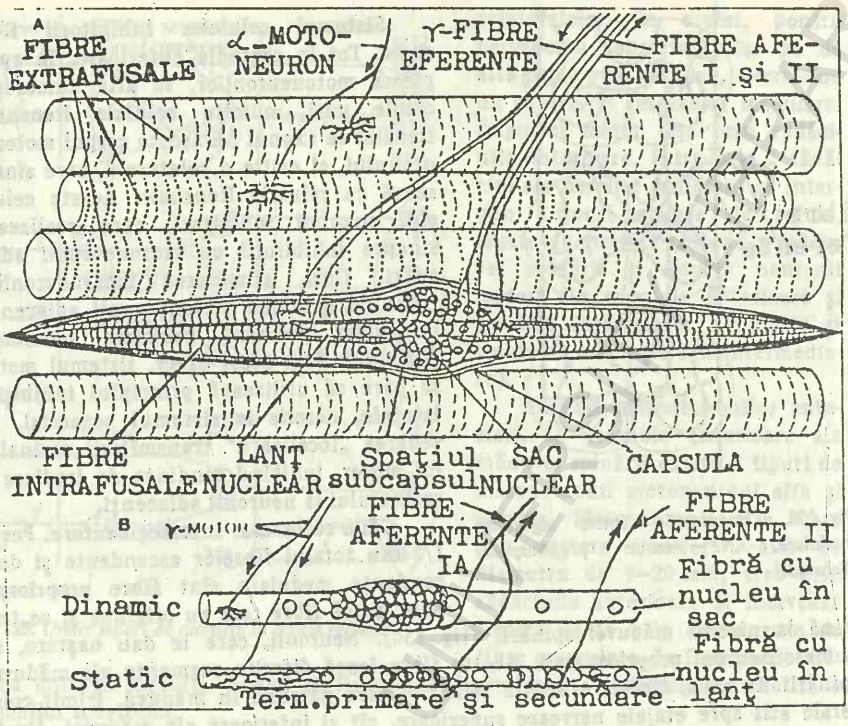


Fig. 131. A — inervaţia fusului muscular. FM e inclus în fibrele musculare extrafusale inervate de alfa motoneuroni. B — schemă a celor 2 tipuri de fibre intrafusale şi inervarea lor (Kuffler, Nicholls)

coarnele anterioare reprezintă circa 31% din totalul motoneuronilor. Fibrele extrafusale sînt inervate prin **fibre eferente alfa** (ϕ 14 mm).

Excitarea fusului muscular. Receptorii fusului muscular (FM) sînt localizaţi în porţiunea centrală, necontractilă a fibrelor intrafusale. La nivelul ariei receptoare se găsesc 2 tipuri de **terminaţii senzitive: primare şi secundare.**

Terminaţia primară. În mijlocul ariei receptoare vin terminaţiile dendritice ale neuronilor senzitivi din ganglionul spinal sau ganglionii nervilor cranieni şi se înfăşoară spiralat, formînd aşa-numitele **terminaţii primare** (receptori primari) sau **terminaţiile anulospirale.** Aceste fibre nervoase au diametru mare (17 mm) şi cea mai mare viteză de conducere (120 m/s). Ele sînt responsabile îndeosebi de **contracţiile fazice** ale muşchilor.

Terminaţiile secundare. De regulă, de o parte a terminaţiei primare, mai rar de ambele părţi, se găsesc terminaţii senzitive reprezentate prin fibre de tipul II (ϕ 8 mm). Ele formează **terminaţii secundare** (receptori secundari) sau **terminaţii în inflorescenţă** (conform aspectului terminaţiei). Ele sînt răspunzătoare îndeosebi de contracţiile lente sau susţinute, **contracţii statice.**

Tipuri de fibre intrafusale. Există 2 tipuri diferite de fibre intrafusale: 1 — **fibre cu nuclei în sac** (1–3 fibre pentru fiecare fus), la care nucleii sînt aglomeraţi într-un sac din porţiunea centrală a ariei receptoare şi 2 — **fibre cu nuclei**

în lanţ (3–9 fibre) la care nucleii sînt aşezaţi sub formă de lanţ în lungul zonei receptoare (fig. 131). Terminaţiile primare inervează ambele tipuri de fibre, iar cele secundare inervează, de regulă, numai fibrele cu nuclei în lanţ.

Răspunsurile terminaţiilor primare şi secundare la modificarea lungimii muşchiului – răspunsul „static".

Cînd zona receptoare a FM este întinsă lent, numărul impulsurilor transmise prin terminaţii primare şi secundare creşte proporţional cu gradul alungirii porţiunii receptoare a FM; terminaţiile receptoare continuă să transmită impulsuri timp îndelungat. Acest efect se numeşte **răspunsul static** al FM, prin care se înţelege că ambele tipuri de terminaţii nervoase continuă să transmită semnalele lor atîta timp cît receptorul rămîne întins (alungit). Deoarece numai fibrele intrafusale cu nuclei în lanţ prezintă ambele tipuri de receptori, se pare că responsabilitatea răspunsului static revine fibrelor intrafusale cu nuclei în lanţ.

Răspunsul terminaţiilor primare (nu şi secundare) la rata modificării lungimii receptorului – răspunsul „dinamic".

Cînd lungimea fusului creşte brusc, terminaţiile primare se excită mult mai puternic ca în cazul cînd stimulul produce răspunsul static. Creşterea suplimentară a frecvenţei de descărcare a FM se numeşte **răspuns dinamic.** El se menţine atîta timp, cît lungimea fibrei musculare şi, deci, şi a porţiunii centrale, necontractile a FM continuă să se modifice. În cazul cînd lungimea fibrei intrafusale este mărită, rămînînd însă constantă, se menţine numai răspunsul static.

Invers, cînd receptorul FM se scurtează, frecvenţa de descărcare diminuează la moment; apoi, după ce aria receptoare atinge noua sa lungime, mai scurtă, impulsurile reapar într-o fracţiune de s. Deci, terminaţiile primare transmit semnale foarte puternice SNC, care informează despre modificările bruşte (vibratorii) ale ariei receptoare, în orice sens.

Deoarece fibrele cu nuclei în sac conţin, de regulă, numai terminaţii primare, se pare că aceste fibre sînt responsabile de **răspunsul dinamic** puternic.

Deci, **terminaţiile primare reprezintă traductorii atît ai lungimii muşchiului, cît şi ai ratei de alungire, în timp ce terminaţiile secundare sînt traductori numai ai lungimii musculare.**

Controlul răspunsului static şi dinamic prin gamma-motoneuroni

Unii fiziologi consideră că motoneuronii gamma pot fi divizaţi în 2 tipuri: **gamma-dinamic** (gamma-d) şi **gamma-static** (gamma-s). Prima categorie de fibre inervează motor fibrele intrafusale cu nuclei în sac, iar gamma-s inervează cu precădere fibrele cu nuclei în lanţ. Cînd fibrele gamma-d contractă capetele polare ale fibrelor intrafusale cu nuclei în sac, răspunsul dinamic este mult amplificat, în timp ce răspunsul static este afectat uşor. Pe de altă parte, stimularea fibrelor gamma-s intensifică răspunsul static, avînd influenţă redusă asupra răspunsului dinamic.

Răspunsul continuu al FM în condiţii normale. În condiţii obişnuite, în special cînd există o uşoară excitare a gamma-motoneuronilor, FM emit continuu impulsuri senzoriale. Întinderea fusului intensifică frecvenţa lor de descărcare, iar scurtarea FM diminuează frecvenţa de descărcare. Deci, FM pot transmite atît un **semnal pozitiv,** manifestat prin creşterea frecvenţei de descărcare, fapt ce semnalează mărirea muşchiului, cît şi un **semnal negativ,** de scădere a frecvenţei de descărcare, ce indică micşorarea acestuia.

REFLEXELE MIOTATICE

Reflexele miotatice sau de întindere sînt reflexe proprioceptive, provocate prin întinderea proprie a unui mușchi. Un reflex miotatic tipic este **reflexul rotulian** la om. Percuția tendonului produce o întindere bruscă a mușchiului cvadriceps. Impulsul pleacă de la receptorul anulospiral, trece în rădăcina dorsală și de aici, printr-o colaterală, face sinapsa cu dendrita motoneuronului din coarnele anterioare (fig. 132). În orice reflex miotatic, mușchiul care se contractă este numai cel

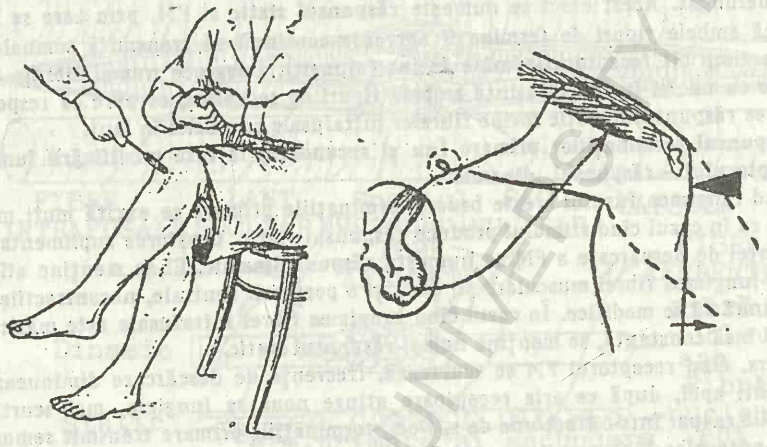


Fig. 132. Reflexul rotulian

care a fost întins, iar reflexul continuă atîta timp cît durează întinderea. În vederea unei contracții mai eficiente a mușchiului întins, are loc o inhibare simultană a mușchilor antagoniști. Această inhibare se realizează prin aceleași impulsuri, plecate de la mușchiul întins, care la nivelul centrului excită un neuron intercalar inhibitor care, la rîndul său, inhibă motoneuronii ce deservesc mușchiul antagonic. Acest mecanism este reprezentat schematic la reflexul bicipital (fig. 133).

Unele semnale care pleacă de la **terminațiile secundare** ale FM, sînt transmise, de asemenea, monosinaptic motoneuronilor anteriori. Totuși, majoritatea lor, ca și unele colaterale ale fibrelor ce deservesc receptorii primari, sinapsează cu numeroși neuroni intercalari, care la rîndul lor transmit semnale cu latență mare, atît la motoneuroni, cît și în alte părți.

Reflexele miotatice există la toți mușchii scheletici, dar sînt mult mai puternice în mușchii antigravitaționali, în maseter și în mușchii extensori ai membrelor.

Reflexul miotatic dinamic și static. Reflexul miotatic poate fi împărțit în două componente separate numite **reflexul miotatic dinamic** și respectiv **reflexul miotatic static.** Reflexul miotatic dinamic este declanșat de semnalul dinamic transmis de la terminațiile primare ale FM. Cu alte cuvinte, cînd are loc o întindere bruscă a mușchiului, este transmis un semnal puternic în măduva spinării, care provoacă o puternică contracție reflexă instantanee a mușchiului care a fost

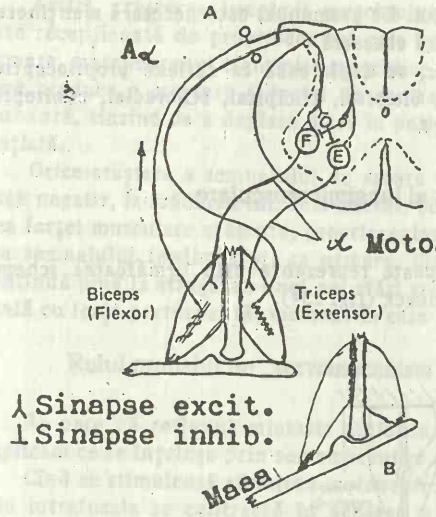


Fig. 133. A — căile reflexului bicipital şi ale inhibiţiei antagonice reciproce; B — întinderea muşchiului flexor. F — motoneuronul flexor şi extensor (E). Excit.—excitatoare; inhib.—inhibitoare

întins. În felul acesta, reflexul dinamic se opune modificării bruşte a lungimii muşchiului, deoarece prin contracţie muşchiul se opune alungirii sale.

Reflexul miotatic dinamic durează numai o fracţiune de s din momentul întinderii muşchiului. El va fi înlocuit prin **reflexul miotatic static,** care este mai slab ca intensitate şi durează un timp îndelungat. El este provocat de semnale statice, care sînt transmise de la receptorii primari şi secundari ai FM. Importanţa reflexului miotatic static constă în faptul că el prelungeşte contracţia musculară cît timp muşchiul este menţinut alungit. Prin contracţie, muşchiul se va opune forţei, care determină alungirea sa.

Reflexul miotatic negativ. Cînd se produce o scurtare bruscă a muşchiului, se produc efecte inverse. Dacă muşchiul a fost întins, eliberarea bruscă a forţei, ce-l menţinea întins şi permitea scurtarea muşchiului, declanşează inhibiţia muşchiului prin reflexul miotatic dinamic şi static. În felul acesta, reflexul miotatic negativ se opune scurtării muşchiului, în aceeaşi manieră în care reflexul pozitiv se opunea alungirii muşchiului. Deci, reflexele miotatice tind de a menţine constantă o anume lungime a muşchiului.

Unele caracteristici ale reflexului miotatic

1 — la reflexul miotatic dinamic, **perioada de latenţă** este scurtă, fapt datorat pe de o parte lipsei neuronilor intercalari, iar pe de altă parte vitezei mari de conducere a influxuiui nervos;

2 — tot la reflexul dinamic, absenţa fenomenului de postdescărcare, datorită lipsei neuronilor intercalari;

3 — **răspunsul reflex este limitat** la muşchiul care a fost întins, spre deosebire de reflexele exteroceptive care au tendinţă de iradiere;

4 — reflexul este **infatigabil.** Pentru menţinerea posturii şi a staţiunii în lupta împotriva gravitaţiei, este necesar ca intervenţia musculară să fie rapidă, precisă, atît în ceea ce priveşte teritoriul muscular care intră în contracţie, cît şi momentul

de contractare şi de relaxare a muşchiului. De asemenea, este necesară menţinerea muşchiului în contracţie îndelungată fără oboseală.

În investigarea clinică a reflexelor, se explorează ca reflexe proprioceptive următoarele reflexe: rotulian, achilian, bicipital, tricipital, stiloradial, cubitopronator, cuboidian (v. Lucrări de laborator).

Controlul feedback al lungimii musculare

Reglarea lungimii muşchiului se poate reprezenta prin următoarea schemă cibernetică de reglaj prin mecanism feedback (fig. 134).

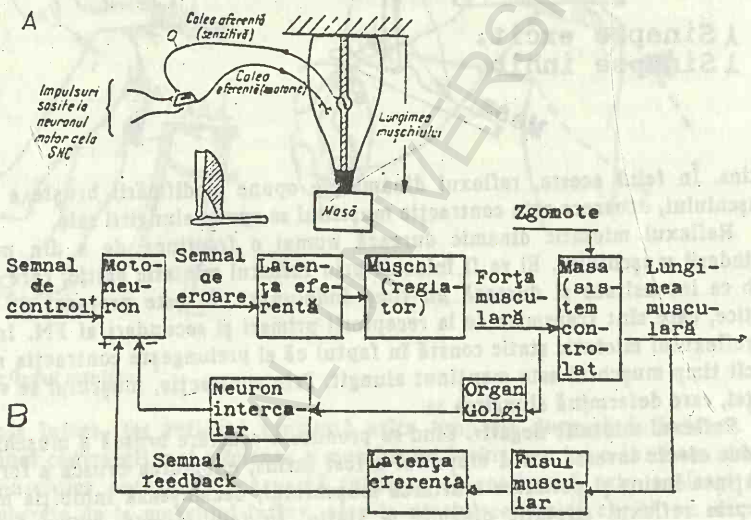


Fig. 134. Sistemul de control al lungimii musculare. A — schema componentelor anatomice care participă în reflexul miotatic. Mn — motoneuron. B — schema sistemului feedback

Vom începe prin recunoaşterea unei forţe perturbatoare ca fiind cauza întinderii musculare. Forţa perturbatoare (zgomot în sens cibernetic) este dată de gravitaţia care acţionează asupra masei ataşate de muşchi.

Drept sistem controlat poate fi luată poziţia masei, care trebuie să fie reglată de muşchi. Ieşirea reală a sistemului controlat coincide cu lungimea muşchiului, care, de altfel, măsoară poziţia masei. Traductorul fiziologic al lungimii muşchiului este FM. Semnalele traductorului sînt conduse spre motoneuron cu ajutorul unei latenţe. Motoneuronii primesc concomitent semnale şi prin alte fibre. Toate aceste intrări excitatorii sau inhibitorii au fost combinate într-o singură formă — semnal de control. Efectul semnalului feedback şi al semnalului de control, este integrat sinaptic la nivelul motoneuronului, care reprezintă un comparator, ce generează un semnal eferent, semnal de eroare.

Astfel, creşterea lungimii muşchiului, determinată de forţa perturbatoare, este recepţionată de proprioceptori care generează un semnal feedback mare. Ca urmare, motoneuronul transmite muşchilor (reglatori) un semnal eferent mai mare, care produce o creştere a forţei de contracţie. Aceasta va contracara forţa perturbantă, tinzînd de a deplasa masa în poziţia iniţială, iar muşchiul spre lungimea iniţială.

Orice creştere a semnalului de eroare trebuie să ducă prin mecanismul feedback negativ, la scăderea lui. Într-adevăr, odată cu scurtarea muşchiului, sub acţiunea forţei musculare crescute, proprioceptorii informează motoneuronii prin scăderea semnalului feedback şi, ca urmare, diminuează forţa de contracţie. Reacţia continuă pînă la atingerea unei noi stări staţionare, cînd muşchiul produce o forţă egală cu forţa perturbantă, moment în care mişcarea încetează.

Rolul probabil de „servomecanism asistat" al reflexului miotatic

Se pare că reflexul miotatic acţionează ca un „servomecanism asistat". Să explicăm ce se înţelege prin servomecanism asistat.

Cînd se stimulează simultan motoneuronii alfa şi gamma, în cazul în care fibrele intrafusale se contractă în aceeaşi măsură cu cele extrafusale, stimularea fusului nu se modifică (deoarece porţiunea receptoare a FM nu-şi modifică lungimea). În cazul în care fibrele extrafusale se contractă mai puţin ca cele intrafusale (cînd muşchiul are de ridicat o sarcină mare), ce determină întinderea porţiunii receptoare a fusului muscular, urmată de declanşarea reflexului miotatic, ce furnizează impulsuri suplimentare pentru fibrele extrafusale. Deci, diminuarea contracţiei fibrelor extrafusale, comparativ cu fibrele intrafusale, cauzează semnal nervos suplimentar, ce măreşte gradul stimulării fibrelor extrafusale. Acest mecanism este identic cu cel folosit de servomecanismele utilizate la rotirea volanului unui automobil. Dacă rotirea volanului opune rezistenţă, se activează servomecanismul, ce furnizează forţa suplimentară necesară rotirii volanului.

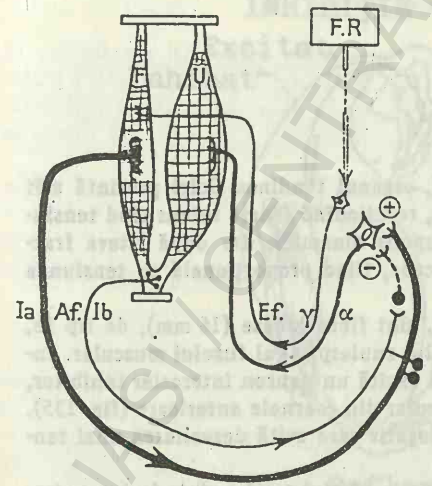


Fig. 135. Arcul reflex de reglare a lungimii muşchiului. Ef—eferent; af—aferent; F—fus; FR—formaţia reticulată; α şi γ — motoneuroni (Morin)

Servomecanismul asistat poate prezenta cîteva avantaje:

1 — va permite creierului să producă contracţii musculare asociate cu ridicarea unor sarcini, fără să cheltuiască prea multă energie nervoasă; energia suplimentară necesară excitării (în acest caz a motoneuronilor alfa) va fi furnizată de fusul muscular;

2 — va face ca muşchiul să se scurteze la lungimea solicitată, indiferent de modificarea sarcinilor din cursul contracţiilor succesive. Cu alte cuvinte, va face ca lungimea contracţiei să fie mai puţin sensibilă la valoarea sarcinii muşchiului;

3 – poate compensa oboseala sau alte anomalii ale contracției musculare, deoarece orice contracție neadecvată a mușchiului declanșează un stimul reflex miotatic adițional, ce provoacă contracția necesară.

Ariile cerebrale de control ale sistemului eferent gamma. Sistemul eferent gamma este excitat îndeosebi de **formația reticulată** facilitatoare din trunchiul cerebral (fig. 135) și secundar de impulsurile care ajung în această arie de la: 1 – cerebel; 2 – ganglionii bazali și chiar 3 – scoarța cerebrală. Deoarece aria facilitatoare reticulată prezintă un rol important în declanșarea contracțiilor musculare antigravitaționale, iar mușchii antigravitaționali au o mare densitate de fusuri musculare, este posibil ca sistemul eferent gamma să prezinte importanță în controlul contracțiilor musculare, care mențin o anumită poziție a segmentelor corporale și în tamponarea mișcării anumitor părți ale corpului.

Organul tendinos Golgi

Acest organ se găsește în tendonul muscular sub inserția lui pe fibrele musculare (fig. 136). În medie, 10–15 fibre musculare sînt atașate în serie de fiecare corpuscul Golgi, stimulat de tensiunea produsă de grupul respectiv de fibre musculare. Deci, diferența între funcția fusului și cea a organului tendinos Golgi constă în următoarele: în timp ce fusul muscular detectează lungimea mușchiului, fiind traductorul lungimii musculare, organul tendinos detectează tensiunea mușchiului – **traductor al tensiunii** – transmițînd instantaneu SNC informații asupra gradului de contracție al fiecărui grup muscular din cadrul unui mușchi.

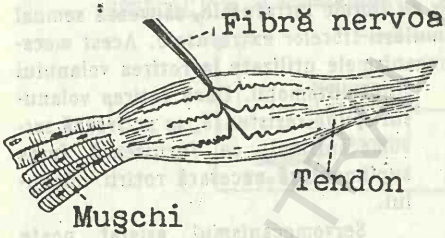


Fig. 136. Organul tendinos Golgi

Asemănător receptorilor primari ai FM, organul tendinos Golgi prezintă atît un **răspuns dinamic**, cît și un **răspuns static**, reacționînd foarte intens cînd tensiunea la nivelul tendonului crește brusc (răspuns dinamic), dar după cîteva fracțiuni de secundă frecvența de descărcare scade, fiind proporțională cu tensiunea musculară (răspuns static).

Fibrele care pleacă de la organul Golgi, sînt fibre groase (16 mm), de tip Ib, dar ceva mai subțiri decît cele ale receptorului anulospiral al fusului muscular. Informațiile ajunse la nivelul măduvei spinării excită un neuron intercalar inhibitor, care la rîndul său inhibă motoneuronul radicular din coarnele anterioare (fig. 135). Astfel acest reflex generează un feedback negativ care evită dezvoltarea unei tensiuni prea mari în mușchi.

Cînd tensiunea din mușchi și respectiv de la nivelul tendonului, devine extremă, efectul inhibitor de la nivelul organului tendinos Golgi poate fi atît de puternic, încît determină o relaxare bruscă a întregului mușchi. Se pare că această reac-

ţie este ajutată şi de semnalele transmise de receptorii secundari ai fusului. Acest efect se numeşte **reacţia de alungire** a muşchiului. Se pare că această reacţie reprezintă un mecanism de protecţie, prevenind ruperea muşchiului sau smulgerea tendonului de pe locul de fixare pe os.

REFLEXELE POLISINAPTICE. REFLEXUL DE FLEXIE ŞI DE EXTENSIE

Reflexul de flexie se mai numeşte **reflex nociceptiv** sau de apărare. El apare în urma stimulării receptorilor cutanaţi: algici, termici sau tactili. Se numeşte reflex nociceptiv, deoarece producerea sa este însoţită de fenomene dureroase, retragerea membrului stimulat constituind o apărare faţă de stimulul nociv.

Cel mai bine acest reflex poate fi studiat pe un „animal spinal", adică un animal la care măduva spinării a fost deconectată de encefal printr-o secţiune transversală a măduvei sub vertebra C_5. Nivelul secţiunii urmăreşte menţinerea legăturilor dintre centrii respiratori bulbari şi motoneuronii spinali, care dau naştere nervului frenic, nerv ce inervează muşchiul diafragm. La broasca spinală, encefalul poate fi extirpat complet.

Calea reflexului de flexie este mai complicată decît cea a reflexului miotatic. Cel mai scurt circuit posibil cuprinde 3 sau 4 neuroni. Totuşi, majoritatea semnalelor reflexului traversează mulţi neuroni succesivi, realizînd următoarele tipuri de circuite de bază: 1 – **circuitul de divergenţă**, prin care semnalul reflexului difuzează spre muşchii implicaţi în actul retragerii; 2 – circuitul care inhibă muşchii antagonişti, numit **circuitul inhibiţiei reciproce** şi 3 – circuitul care produce o **postdescărcare** repetitivă, prelungită, chiar după terminarea acţiunii stimulului (fig. 137).

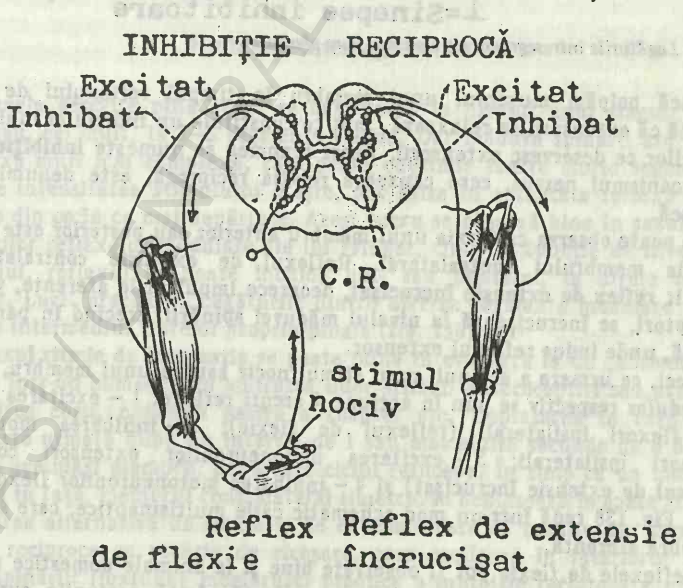


Fig. 137. Reflexul de flexie şi de extensie încrucişat şi inhibiţia reciprocă. C.R. – circuit reverberant

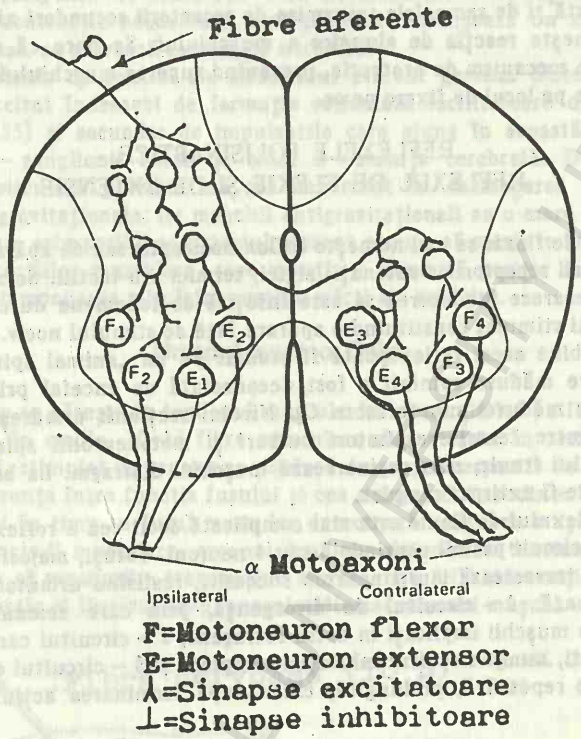


Fig. 138. Legăturile intrasegmentare ale unei fibre aferente

Dacă palpăm mușchiul unui membru în timpul reflexului de flexie, se constată că extensorii se relaxează, fapt ce constituie un indiciu al inhibării motoneuronilor ce deservesc extensorii. Acest fenomen se numește **inhibiție reciprocă**, iar mecanismul nervos, care cauzează relația reciprocă, este denumit **inervație reciprocă**.

Se poate observa că flexia unui membru anterior sau posterior este însoțită de extensia membrului contralateral. Reflexul de extensie contralaterală este denumit **reflex de extensie încrucișat**, deoarece impulsurile aferente, venite de la nociceptori, se încrucișează la nivelul măduvei spinării, trecînd în partea contralaterală, unde induc reflexul extensor.

Deci, ca urmare a acțiunii unui stimul nociv asupra unui membru, în segmentul medular respectiv se pun în acțiune 4 arcuri reflexe: 1 – excitarea motoneuronilor flexori ipsilaterali (reflexul de flexie); 2 – inhibarea motoneuronilor extensori ipsilaterali; 3 – excitarea motoneuronilor extensori contralaterali (reflexul de extensie încrucișat) și 4 – inhibarea motoneuronilor flexori contralaterali. Fig. 138 redă într-un mod schematic căile multisinaptice, care sînt activate de o fibră aferentă.

Reflexele de flexie pot fi observate bine și la animale domestice nou-născute sau la copii nou-născuți, deoarece la această vîrstă regiunile superioare ale creierului nu sînt complet maturizate, din care cauză modelele reflexelor spinale nu sînt camuflate de modelele mai complicate.

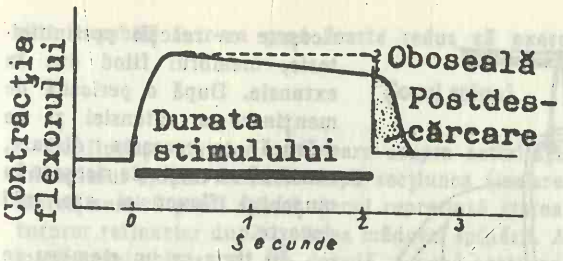


Fig. 139. Miograma unui reflex flexor cu indicarea oboselii și a postdescărcării

O caracteristică a reflexelor descrise anterior este **oboseala:** repetarea reflexului face ca răspunsul să devină tot mai slab (fig. 139).

O altă caracteristică este **fenomenul de postdescărcare:** răspunsul muscular nu încetează brusc, instantaneu, odată cu suprimarea stimulului nociv, mai persistă un timp. Această durată depinde de intensitatea stimulului (fig. 139): un stimul slab aproape că nu declanșează postdescărcarea, în timp ce un stimul puternic poate declanșa o postdescărcare, care persistă cîteva secunde. Postdescărcarea observată la reflexele de flexie, este produsă atît de varianta de circuit paralel al postdescărcării, cît și de circuitul reverberant.

Reacția de ricoșare (rebound). Imediat finisării unui act reflex este foarte dificil a provoca un al doilea act similar. În schimb, datorită inervației reciproce, reflexele mușchilor antagoniști pot fi provocate mult mai ușor. De exemplu, dacă în membrul stîng are loc un reflex de flexie, timp de cîteva secunde este dificil a provoca un al doilea reflex în același membru, dar un reflex de extensie în membrul respectiv va fi mult amplificat. Acesta este fenomenul de ricoșare (rebound), care joacă un rol important în mișcările ritmice ale membrelor din timpul locomoției descrise mai jos.

Reflexele intersegmentare

Reflexele descrise pînă acum se desfășoară la nivelul unui singur segment medular sau, cel mult, la 2–3 segmente vecine. Dar măduva spinării are o activitate reflexă mult mai complexă, care poate cuprinde foarte multe segmente. Pe măsură ce intensitatea stimulului crește, pot intra în activitate reflexă teritorii musculare din ce în ce mai depărtate. Acest lucru se observă bine în cazul demonstrării legilor reflexelor medulare ale lui Pflüger, cînd, în funcție de intensitatea excitantului, reflexul se poate închide uni- sau bilateral, la nivele medulare diferite (v. Lucr. practice). Legăturile dintre diverse segmente medulare se realizează prin intermediul fibrelor propriospinale (fig. 130).

Reflexul ritmic de locomoție se poate pune în evidență la un „animal spinal" suspendat într-un hamac, prin aplicarea unor stimuli exteroceptivi sau proprioceptivi: ciupirea cozii, extensia pasivă a coapsei etc. Deplasarea în față a unui membru este urmată după un interval de 1 sau mai multe secunde de o deplasare în spate a aceluiași membru, după care ciclul reîncepe. În timp ce un membru se deplasează în față, membrul contralateral simetric se deplasează în spate (fig. 140).

Mișcarea alternativă de flexie și de extensie pare să rezulte din combinarea inhibiției reciproce cu reacția de ricoșare, care oscilează în interiorul matriței măduvei spinării: flexiunea membrului produce o inhibiție reciprocă a extensorilor; în momentul în care intensitatea flexiei scade, în extensori apare reacția de

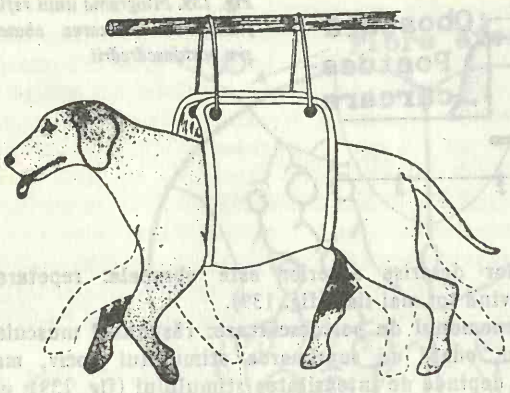


Fig. 140. Mişcări de mers observate la animal spinal

ricoşare ca reacţie postinhibitorie, membrul fiind dus în extensie. După o perioadă de menţinere a extensiei şi pe măsură ce aceasta dispare, urmează o reacţie de ricoşare în muşchiul flexor şi aşa mai departe.

În timp ce un membru se deplasează în faţă, membrul opus se deplasează în spate, iar membrele anterioare execută în acelaşi timp mişcări în diagonală. Aceste efecte se datorează inervaţiei reciproce a membrelor.

Reflexul de galopare. Alt tip de reflex, care poate fi declanşat ocazional la un animal spinal , este reflexul de galopare, în care ambele membre anterioare se deplasează simultan înapoi, în timp ce membrele posterioare se deplasează înainte. El poate fi declanşat atunci cînd excitanţii se aplică simultan pe membrele simetrice, în timp ce stimularea inegală a membrelor simetrice declanşează reflexul mersului. Declanşarea reflexului concordă cu modul normal de stimulare a membrelor simetrice din timpul galopului (stimulare simultană şi aproximativ de aceeaşi intensitate), cu stimularea alternativă din timpul mersului.

Reflexul de scărpinare reprezintă un reflex medular foarte important la animalele inferioare, care este iniţiat de excitanţi ce provoacă senzaţia de mîncărime sau gîdilat. El implică 2 funcţii diferite: 1 – **simţul poziţiei,** care permite labei de a localiza exact zona corporală iritată şi 2 – executarea **mişcărilor** alternative **de scărpinat.**

Reflexul de scărpinare, asemănător reflexului de locomoţie, implică circuitul inervaţiei reciproce, care produce mişcarea oscilatorie. Ca şi la reflexul locomoţiei, acest circuit nervos funcţionează şi în cazul în care toate aferenţele senzitive de la membrul în mişcare au fost secţionate. Cu alte cuvinte, menţinerea circuitului neuronal oscilator nu necesită un semnal feedback de la nivelul membrului în activitate, oscilaţia menţinîndu-se intrinsec ca urmare a circuitului oscilator din cadrul neuronilor intercalari medulari.

Simţul poziţiei în reflexul de scărpinare este, de asemenea, o funcţie bine dezvoltată, membrul posterior putînd localiza chiar la un animal spinal, zona de corp care a fost iritată. Reflexul se poate desfăşura numai cu participarea măduvei spinării, cu toate că el presupune o contracţie simultană, precisă a 19 muşchi ai membrului posterior, care permit plasarea tălpii piciorului în locul unde se deplasează, de exemplu, un purice.

Toate reflexele descrise mai sus evidenţiază faptul că legăturile dintre neuronii medulari permit realizarea unor acte motorii complexe şi coordonate, ca răspuns la stimuli periferici sau la stimuli sosiţi din etajele superioare. Această funcţie se numeşte **funcţia integrativă a măduvei spinării.**

La vertebratele superioare, îndeosebi la mamifere, regiunile superioare ale creierului şi-au asumat controlul funcţiei măduvei spinării, încît măduva izolată

este capabilă într-un grad foarte redus să exercite controlul funcțiilor sale.

Șocul spinal

Influența etajelor superioare asupra activității medulare reiese din studiul animalului spinal. Imediat după secțiunea (izolarea) măduvei de encefal, apare starea numită **șocul spinal.** Șocul reprezintă starea de areflexie, adică dispariția tuturor reflexelor după izolarea măduvei spinării. Areflexia nu se datorează traumatismului chirurgical (ca dovadă, o nouă secțiune a măduvei după revenire din starea de șoc, nu produce areflexie), ci se datorează lipsei influențelor facilitatoare, care sînt transmise măduvei îndeosebi prin fasciculele reticulospinale, vestibulospinale și corticospinale.

Starea de șoc are o durată variabilă la diferite vertebrate. La broască ea durează de la cîteva secunde pînă la 5–10 minute; la mamifere – de la cîteva ore pînă la o zi, iar la om – 2–6 săptămîni. Durata este proporțională cu gradul de encefalizare. Revenirea se datorează creșterii treptate a excitabilității neuronilor izolați, creștere care se pare că reprezintă o caracteristică intrinsecă a tuturor neuronilor.

Printre reflexele spinale, care sînt deosebit de afectate în timpul șocului sau după șoc spinal, sînt: 1 – reflexele simpatice abolite, care se manifestă prin scăderea tensiunii arteriale pînă la 40 mmHg, ca urmare a izolării centrilor medulari de centrii vasoconstrictori bulbari; 2 – toate reflexele somatice medulare sînt blocate. Uneori, atît la animale, cît și la om, unele reflexe devin din contra hiperexcitabile, îndeosebi în cazul cînd rămîn intacte unele căi facilitatoare dintre encefal și măduva spinării.

Reapariția reflexelor se face într-o anumită ordine. Primele care reapar sînt reflexele miotatice, urmate de reflexe mai complexe ca reflexul de flexie, reflexe posturale antigravitaționale și, în sfîrșit, reflexul locomoției.

La animalul spinal tonusul muscular este scăzut, datorită lipsei influențelor etajelor superioare asupra gamma-motoneuronilor. De asemenea, motricitatea voluntară dispare ca urmare a întreruperii fasciculelor descendente. Sensibilitatea somatică e abolită, datorită întreruperii căilor de conducere ale sensibilităților respective.

Șocul spinal demonstrează că măduva spinării, în desfășurarea funcțiilor sale, se găsește, într-o foarte mare măsură, sub controlul etajelor nervoase superioare.

Capitolul XIV

Controlul encefalic al motricităţii

Asupra activităţii somatomotorii etajele superioare intervin în controlul tonusului muscular, mişcărilor globilor oculari, menţinerea posturii şi a echilibrului, cît şi în controlul mişcărilor stereotipe, a mişcărilor semivoluntare sau voluntare.

Tonusul muscular postural de susţinere constă în contracţia muşchilor, care se opun forţei gravitaţionale, realizînd ridicarea corpului pe membrele posterioare sau poziţia în picioare a animalelor.

Postura reprezintă orientarea poziţiei corpului în raport cu poziţia capului.

Funcţia de echilibru asigură menţinerea poziţiei în picioare.

Motricitatea voluntară cuprinde sistemele corticale de control şi de declanşare intenţională a activităţii musculare.

TONUSUL MUSCULAR ŞI RIGIDITATEA DE DECEREBRARE

Tonusul muscular reprezintă starea de uşoară contracţie a oricărui muşchi striat în repaus, care dispare după secţionarea nervului său motor. Deoarece la un animal spinal apare o paralizie flască, rezultă că tonusul muscular se datorează influenţelor pe care le exercită etajele superioare asupra măduvei spinării.

Excitarea muşchilor antigravitaţionali – rigiditatea de decerebrare

Rigiditatea de decerebrare apare în urma secţiunii transversale a trunchiului cerebral într-un plan situat pe partea dorsală la limita dintre coliculii superiori şi inferiori, iar pe partea ventrală, la nivelul bazei creierului; această secţiune se găseşte puţin înaintea limitei rostrale a punţii 4 (fig. 141). În felul acesta se înlătură acţiunea exercitată asupra măduvei de către mezencefal, diencefal şi telencefal.

Rigiditatea de decerebrare conferă animalului o poziţie caracteristică (A – fig. 141), care constă în intensificarea tonusului tuturor muşchilor extensori. Din această cauză coloana vertebrală se curbează, se produce contracţia muşchilor cozii, contracţia muşchilor cefei, cu ridicarea extremităţii cefalice (opistotonus). Muşchii extensori ai membrelor sînt în aşa fel contractaţi, încît acestea iau poziţia unor coloane rigide, fiind îndreptate cele anterioare – cranial, iar cele posterioare – caudal şi toate 4 în afară. Acest grup particular de simptome este denumit **rigiditatea de decerebrare.**

Rigiditatea de decerebrare se datorează unei facilitări a reflexelor miotatice. Acest lucru poate fi demonstrat prin înregistrarea potenţialelor de acţiune în fibrele motorii alfa şi gamma. Impulsurile transmise prin aceste fibre sînt mult mai frecvente.

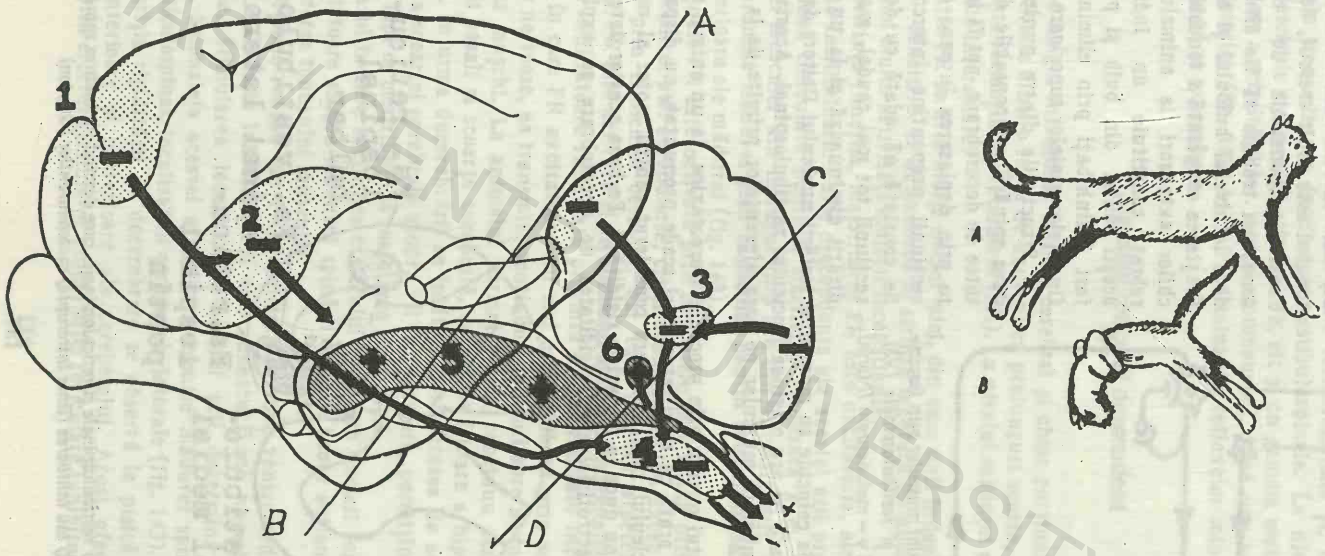


Fig. 141. AB — secţiunea prepontină intercolicular (rigiditate de decerebrare); CD — secţiune retropontină (dispariţia rigidităţii de decerebrare). Se observă sistemul facilitator şi inhibitor ce acţionează asupra formaţiei reticulare descendente. Căile inhibitorii sînt: 1 — corticobulboreticulare; 2 — caudatospinale; 3 — cerebeloreticulare; 4 — reticulospinale. Căile facilitatoare sînt: 5 — reticulospinale şi 6 — vestibulospinale. În dreapta: A — pisica decerebrată cu labirintele intacte şi B — cu labirintele distruse (Lindsley şi col.)

BCU IAŞI CENTRUL UNIVERSITY LIBRARY

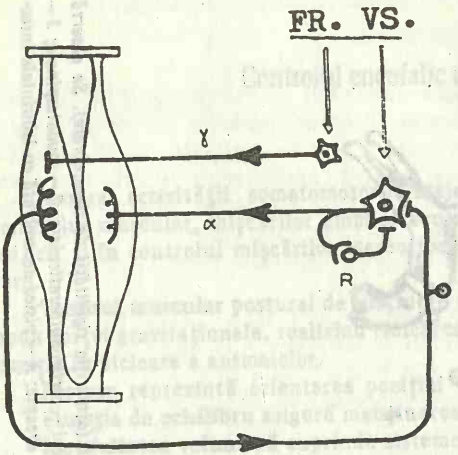


Fig. 142. Afectarea tonusului muscular prin fasciculele reticulospinale (FR) şi vestibulospinale (VS). R – celula Renshaw; £ şi ν – motoneuroni (Morin)

Deoarece la un animal spinal tonusul dispare sau este mult diminuat, iar la un animal decerebrat tonusul este mult crescut, denotă că zonele responsabile de creşterea tonusului trebuie să fie situate undeva la nivelul bulbului şi a punţii. Creşterea exagerată a tonusului muşchilor extensori la animalul decerebrat constituie un indiciu că aceşti centri din bulb şi punte au fost dezinhibaţi prin eliminarea influenţelor etajelor superioare.

Structurile dintre punte şi măduva spinării, responsabile de rigiditatea de decerebrare, pot fi investigate prin deplasarea în sens caudal a secţiunii prepontine intercoliculare. Se constată că odată cu deplasarea secţiunii tot mai caudal, gradul rigidităţii diminuează şi la un moment dat dispare. Dispariţia coincide cu momentul izolării nucleului Deiters de măduva spinării, nucleu în care îşi are originea fasciculul vestibulospinal. Acesta intervine în menţinerea tonusului muscular pe baza aferenţelor primite de la aparatul vestibular.

Distrugerea acestui nucleu prin procedee stereotaxice, la un animal cu rigiditate de decerebrare, arată că rigiditatea, deşi scade pronunţat, nu dispare total. Nici distrugerea nucleului roşu, care era considerat centru motor al menţinerii tonusului muscular, nu duce la dispariţia rigidităţii. Pe baza acestor date, cît şi a altor experienţe electrofiziologice, rigiditatea de decerebrare se explică prin

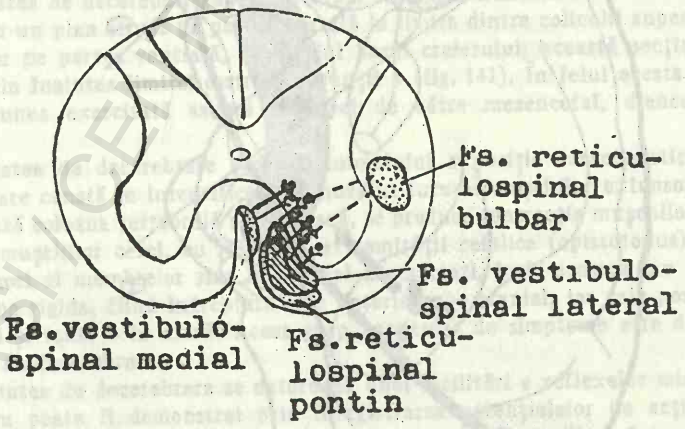


Fig. 143. Fasciculele (Fs) vestibulospinale şi reticulospinale, care descind în măduva spinării, cauzînd excitarea (linie continuă) sau inhibarea (linie întreruptă) motoneuronilor (Guyton)

2 tipuri de influenţe, care provin din zona situată în bulb şi regiunea prepontină. În primul rînd, ele provin din formaţia reticulată a trunchiului cerebral, care acţionează asupra măduvei prin fasciculele reticulospinale şi, în al doilea rînd, prin semnalele transmise de fasciculele vestibulospinale. La nivelul măduvei spinării aceste fascicule sinapsează atît cu alfa, cît şi cu gamma motoneuroni, determinînd o facilitare a activităţii lor. Aceşti motoneuroni, după cum am văzut, asigură reflexele miotatice (fig. 142, 143). Predominanţa reflexelor miotatice face ca tonusul muscular să se exacerbeze.

Sistemul reticulat descendent

De-a lungul întregului trunchi cerebral şi chiar porţiuni din diencefal, există zone alcătuite dintr-o reţea de neuroni cu prelunguri scurte, care formează ceea ce se numeşte **formaţiunea reticulată** (FR). La nivelul măduvei spinării ea se continuă cu celulele intercalare.

Printre FR se află mulţi nuclei mici, din care unii îndeplinesc funcţii motorii, iar alţii – senzitive. Ei acţionează în strînsă legătură cu neuronii reticulari difuzi, întreţinînd multe activităţi motorii inconştiente.

În privinţa funcţiei, majoritatea FR este excitatorie, alcătuind împreună **aria reticulată facilitatoare.** Căile descendente ale acestei arii provin cu precădere din formaţiunea reticulată pontină. Excitarea localizată a ei, produce o creştere a tonusului muscular din întregul corp sau din anumite arii, semnalele activatoare fiind transmise măduvei prin **fasciculul pontin reticulospinal,** localizat în cordoanele anterioare ale măduvei (fig. 143).

Obişnuit FR este activată prin semnalele care ajung prin **colateralele** tuturor căilor specifice, atît ascèndente, cît şi descendente (cu excepţia căii olfactive care nu trece prin trunchiul cerebral, dar care indirect afectează funcţia FR). De asemenea, FR este activată şi de **hormonii medulosuprarenalei.**

Aria facilitatoare reticulată prezintă o **excitabilitate intrinsecă.** De exemplu, în cazul în care FR excitatoare nu mai este inhibată prin semnale transmise din alte zone nervoase, ea transmite continuu impulsuri spre motoneuronii radiculari şi de aici la muşchi. La animalul normal pleacă continuu semnale inhibitorii din ganglionii bazali şi scoarţa cerebrală, cu rol de frînare a hiperactivităţii RF facilitatoare. În urma decerebrării se înlătură posibilitatea de acţiune a ganglionilor bazali şi a scoarţei cerebrale asupra FR facilitatoare, permiţînd o activare tonică a acesteia, fapt ce contribuie la instalarea rigidităţii.

În cazul în care secţiunea creierului trece sub nucleii vestibulari, majoritatea FR facilitatoare asupra măduvei spinării nu mai poate acţiona, moment ce determină scăderea tonusului muscular.

O porţiune redusă din FR, localizată în zona ventromediană a bulbului, are îndeosebi o funcţie inhibitorie şi este cunoscută sub numele de **arie reticulată inhibitorie.** Stimularea localizată a acestei arii determină scăderea tonusului muscular. Semnalele acestei arii sînt transmise măduvei spinării prin **fasciculul bulbar reticulospinal,** localizat în cordoanele laterale (fig. 143).

Dispariţia rigidităţii de decerebrare se observă la pisică şi după stimularea feţelor anterioare şi posterioare ale cerebelului. Acest efect al cerebelului se exercită prin efectul stimulator asupra ariei reticulate inhibitorii (fig. 141).

Aria reticulată inhibitoare este stimulată în condiţii normale şi prin semnale venite de la corpii striaţi şi din zonele corticale, îndeosebi aria corticală 4S situată în lobul frontal.

În sfîrşit, o a patra influenţă foarte importantă vine de la baroreceptorii zonelor sinocarotidiene şi endocardioaortice, care stimulează aria reticulată inhibitoare.

Efectul ambelor sisteme reticulate se exercită prin intermediul fasciculelor reticulospinale, care sinapsează atît cu alfa-, cît şi cu gamma-motoneuroni.

În concluzie, se poate afirma că rigiditatea de decerebrare se datorează, pe de o parte, intensificării activităţii proprii a sistemului reticulat facilitator descendent, iar, pe de altă parte, suprimării influenţei zonelor superioare secţiunii, în primul rînd, a zonei frontale 4S şi corpilor striaţi, asupra sistemului reticulat inhibitor, pe care îl stimulează, cît şi asupra sistemului reticulat facilitator, pe care îl inhibă (fig. 141).

MENŢINEREA POZIŢIEI ŞI A ECHILIBRULUI (REFLEXELE STATICE ŞI STATOCHINETICE)

Trunchiul cerebral are un important rol în menţinerea poziţiei corpului în spaţiu şi în mecanismul păstrării echilibrului. Aceste funcţii se realizează printr-o serie de reflexe complexe cu centrii aflaţi în cea mai mare parte în mezencefal.

Menţinerea posturii şi a echilibrului corpului se realizează prin două grupe de reflexe:

– **reflexe statice,** care menţin poziţia de repaus cu ajutorul unor excitaţii, al căror punct de plecare se află în diferite posturi ale corpului sau ale segmentelor corporale;

– **reflexele statochinetice** care sînt, dimpotrivă, determinate de excitaţiile ale căror punct de plecare este determinat de mişcările corpului sau ale diferitelor segmente corporale.

REFLEXELE STATICE

Reflexele statice servesc la menţinerea în mod involuntar, reflex, a poziţiei normale şi a echilibrului normal al corpului. Menţinerea echilibrului în ortostatism depinde de multiple semnale aferente: somestezice (proprioceptive şi exteroceptive), vestibulare şi optice, care informează creierul asupra poziţiei corpului în fiecare moment, precum şi de integritatea centrilor care controlează această coordonare. Cele 3 categorii de impulsuri aferente sînt bogat reprezentate în regiunea medială a vermisului cerebelos şi în lobul floculonodular cerebelos.

Reflexele statice se împart în **reflexe de postură şi reflexe de redresare.** Primele reglează distribuirea tonusului în musculatura corpului şi prin aceasta determină menţinerea unei anumite posturi şi a echilibrului unui organism care stă culcat liniştit, sau din timpul şederii ori a staţionării, iar reflexele de redresare cuprind toate reacţiile prin care organismul îşi poate relua, dintr-o poziţie neobişnuită pentru el, poziţia lui normală în spaţiu.

Reflexele de postură

În funcţie de extinderea centrului reflexului, reflexele de postură se împart în: reflexe de postură **locale**, reflexe de postură **segmentare**, reflexe de postură **intersegmentare** şi reflexe de postură **generale**.

Reflexele de postură locale transformă membrul într-o bară rigidă de susţinere a corpului şi se caracterizează prin 2 reacţii: **reacţia de magnet şi reacţia de susţinere.**

Reacţia de magnet apare atunci cînd se atinge talpa labei unui animal. Membrul atins intră în extensie, ca şi cînd laba s-ar lipi şi ar urma degetul, care o atinge. Reacţia se poate pune bine în evidenţă la o pisică decerebrată aşezată în decubitus dorsal.

Reacţia de susţinere este provocată de excitaţiile proprioceptive, născute din contrapresiunea solului asupra tălpii piciorului, atunci cînd animalul stă în picioare. Este un fenomen de extensie a membrelor, care poate fi produsă de orice presiune exercitată pe suprafaţa tălpilor. Este însoţită de o contracţie a tuturor muşchilor membrelor şi ai spatelui. În mecanismul reacţiei de susţinere intervine reflexul miotatic.

În categoria **reflexelor de postură segmentare** intră:

Reflexul de extensie încrucişat. Dacă unui cîine decerebrat, care stă în cele 4 labe, i se provoacă o durere prin ciupirea unui membru, cîinele retrage membrul ciupit şi îl flectează, sprijinindu-şi corpul mai mult pe membrele de partea opusă, care prin aceasta capătă o reacţie de susţinere exagerată.

Reflexele de postură intersegmentare. Dacă un cîine e suspendat în aer, fiind ţinut de cap şi coadă, coloana vertebrală descrie o concavitate deschisă în sus. Dacă în această poziţie i se atinge uşor talpa sau talpele membrelor posterioare, se observă o reacţie de sprijin, coloana redresîndu-se şi totodată îndoindu-se în sens opus, în timp ce gîtul se întinde.

Reflexele de postură generale

Repartiţia tonusului în toată musculatura corpului este dependentă de poziţia capului. Modificările poziţiei capului faţă de coordonatele spaţiale influenţează tonusul muscular prin intermediul reflexelor tonice labirintice. De asemenea, modificarea poziţiei capului faţă de corp excită proprioceptorii din zona gîtului, declanşînd reflexele tonice ale gîtului.

Reflexele tonice ale gîtului. La un animal, la care aparatul vestibular a fost distrus, înclinarea capului declanşează reflexe tonice ale gîtului, care au repercusiuni, în special, asupra membrelor anterioare. De exemplu, coborîrea capului la un animal decerebrat şi labirintectomizat determină o diminuare a tonusului extensorilor membrelor anterioare; ridicarea capului produce efecte inverse (fig. 144). Întoarcerea capului spre dreapta creşte tonusul extensorilor în ambele membre din partea dreaptă. În toate cele 3 cazuri, noua postură se menţine atîta timp cît animalul rămîne în poziţia modificată. Aceste reflexe sînt denumite **reflexe tonice ale gîtului (sau cervicale).**

În cazul în care aparatul vestibular este intact, aceste reflexe nu au loc, deoarece efectul reflexelor vestibulare este opus celor cervicale. Astfel, dacă capul este coborît, aparatul vestibular declanşează extensia membrelor anterioare, în timp ce

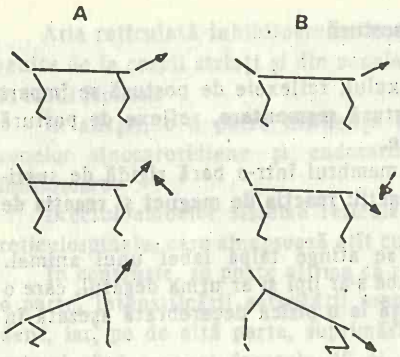


Fig. 144. Declanşarea reflexelor tonice ale gîtului la un animal decerebrat şi labirintectomizat. Ridicarea pasivă a capului în sus (săgeata în A), diminuează tonusul extensorilor în membrele posterioare şi creşte în cele anterioare şi invers în fig. B (Schmidt)

reflexele cervicale declanşează flectarea lor. Avîndu-se în vedere că prin aceste reflexe se urmăreşte menţinerea echilibrului întregului corp şi nu numai a capului, se poate uşor înţelege că reflexele cervicale şi cele vestibulare trebuie să acţioneze în sens antagonic. În caz contrar, ori de cîte ori gîtul se îndoaie, animalul şi-ar pierde echilibrul.

Informaţiile privind orientarea capului în raport cu poziţia corpului, pleacă de la proprioceptorii musculaturii gîtului şi de la articulaţiile vertebrelor cervicale şi ajung în nucleii vestibulari şi formaţia reticulată direct sau prin intermediul cere-

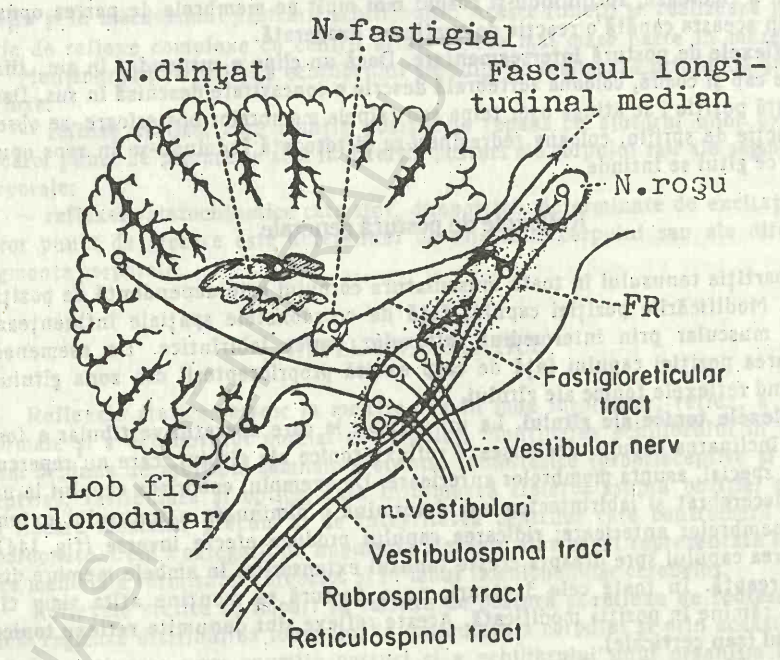


Fig. 145. Legăturile nervului vestibular la nivelul sistemului nervos central. FR — formaţia reticulată (Guyton)

belului (v. fig. 93), iar afectarea tonusului muscular se realizează prin semnalele motorii transmise măduvei spinării prin fasciculele vestibulo- şi respectiv reticulospinale.

Reflexele tonice labirintice. Forţa de gravitaţie acţionează asupra otoliţilor, care presează continuu asupra perilor senzitivi cu care sînt prevăzute maculele din utriculă şi saculă, excitînd aceste celule care vor informa SNC referitor la poziţia capului în raport cu direcţia forţei de gravitaţie. Celulele din macule prezintă o orientare în direcţii diferite, încît înclinarea capului într-o anumită direcţie determină excitarea celulelor senzitive a căror stereocili se îndoaie în direcţia chinocilului. Modelul de stimulare a diferitelor celule senzitive informează SNC referitor la poziţia capului în raport cu forţa de gravitaţie. La rîndul lor, sistemul motor vestibular, cerebelos şi al formaţiei reticulate, excită anumiţi muşchi, în vederea menţinerii echilibrului (fig. 145).

Reflexele de redresare

Animalul talamic (animal decorticat, cea mai înaltă formaţiune conservată fiind talamusul) pus pasiv într-o poziţie oarecare, se poate aşeza din nou pe picioare, datorită reflexelor de redresare. În funcţie de localizarea zonei reflexogene, reflexele de redresare se divid în următoarele tipuri:

1 – **Reflexele de redresare labirintice.** Dacă un iepure talamic e ţinut de bazin cu capul în jos, după scurt timp capul îşi reia poziţia normală în spaţiu, adică cu botul înainte; capul este deci redresat în mod reflex. Dacă se extirpă ambele labirinte, capul nu se mai redresează, ci atîrnă pasiv şi flasc ca la un animal mort. Reflexele de redresare labirintice îşi au centrul în nucleul roşu şi în substanţa reticulată adiacentă.

2 – **Reflexele de redresare a corpului asupra corpului.** Aceste reflexe sînt declanşate de excitarea inegală ale celor două jumătăţi ale corpului. Dacă un iepure talamic este aşezat în decubitus lateral pe o masă, menţinîndu-i-se capul fixat, corpul se redresează. De asemenea, poziţia înclinată, pe care o adoptă o persoană, ce se deplasează cu viteză mare într-un vehicul descoperit, se datorează presării inegale prin aer a celor 2 jumătăţi ale corpului.

3 – **Reflexele de redresare a corpului asupra capului.** Dacă un animal talamic, labirintectomizat bilateral, este aşezat în decubitus lateral pe o masă, capul se repune în poziţia normală. Acest reflex e produs de excitarea asimetrică a suprafeţei corpului. Centrul reflexului se află în apropierea nucleului roşu.

4 – **Reflexul de redresare a musculaturii gîtului** se produce atunci cînd capul are poziţii anormale faţă de trunchi. Torsiunea gîtului declanşează un reflex, care redresează iniţial segmentul anterior al corpului, apoi segmentul posterior. Acest reflex se păstrează la animalul decerebrat, moment ce sugerează că centrul lui se află mai jos de mezencefal.

5 – **Reflexele de redresare optice.** Dacă o pisică sau o maimuţă delabirintate sînt ţinute în aer în diferite poziţii, dacă au ochii deschişi, îşi vor repune capul în poziţia normală. Dacă li se închid ochii, capul nu-şi va regăsi poziţia normală. Este vorba de reflexe optice a căror centru se află situat în capătul cortical al analizatorului optic, deoarece dispar la animalul decorticat.

REFLEXELE STATOCHINETICE

Excitanţii care declanşează reflexele statochinetice sînt mişcările (nu starea staţionară, ca la cele statice) reprezentate în special prin rotaţie şi progresiune. În reacţia de rotaţie, rolul principal revine **acceleraţiei angulare;** în mişcarea de progresiune acest rol este jucat de **acceleraţia liniară.** Aceste reflexe sînt determinate în special de labirint şi ele au fost discutate cu ocazia prezentării rolului receptorilor din utriculă şi saculă în decelarea acceleraţiei liniare şi rolul crestelor ampulare în decelarea acceleraţiei angulare.

Nistagmusul determinat de excitarea canalelor semicirculare

Acceleraţia angulară provoacă răspunsuri ale muşchilor ochilor, cefei, corpului şi membrelor. Mişcările ochilor în cursul rotaţiei se numesc **nistagmus.** El constă dintr-o deplasare lentă a ochilor în sens invers rotirii, prin care se păstrează vechea imagine pe retină, şi una rapidă în direcţia rotirii, în vederea fixării imaginilor într-un nou punct din cîmpul vizual. Direcţia nistagmusului este indicată de faza rapidă, deci este aceeaşi cu direcţia de rotire.

Dacă rotirea continuă cu aceeaşi viteză, nistagmusul se atenuează, ceea ce constituie o dovadă că este provocat de acceleraţie, şi nu de viteză. La oprirea rotaţiei corpului în mod brusc nistagmusul se inversează.

Calea reflexului, declanşat de excitarea crestelor ampulare, prin care se realizează nistagmusul, este reprezentată prin fasciculul longitudinal median, care leagă nucleii vestibulari cu nucleii motori ai globului ocular (III, IV, VI) (fig. 145).

FUNCŢIA MOTORIE A GANGLIONILOR BAZALI

Din punct de vedere funcţional, ganglionii bazali sînt formaţi din nucleul caudat, putamen şi globus pallidus. Totuşi, substanţa neagră, subtalamusul şi importante zone talamice şi ale formaţiei reticulate, care operează în strînsă legătură cu ganglionii bazali, pot fi consideraţi că aparţin funcţional sistemului ganglionilor bazali de control al funcţiilor motorii.

În privinţa controlului funcţiilor motorii şi a actelor senzoriale, ganglionii bazali funcţionează în strînsă legătură cu scoarţa cerebrală. Despre rolul senzorial al ganglionilor bazali se cunosc puţine fapte, cu toate că numărul fibrelor nervoase care leagă ariile corticale senzitive de ganglionii bazali este egal cu numărul fibrelor ce leagă zonele corticale motorii cu ganglionii bazali.

Recent a fost stabilit că atunci cînd subiectul efectuează o activitate musculară, în ganglionii bazali apar potenţiale de acţiune înaintea celor apărute în ariile corticale motorii. De aici rezultă că intrarea în activitate a ganglionilor bazali nu este determinată de semnalele motorii corticale, ci de semnalele transmise de ariile corticale senzoriale sau asociative, sau de cele provenite din talamus sau trunchiul cerebral (fig. 158). Pe această bază ganglionii bazali pot fi consideraţi structuri, la nivelul cărora are loc iniţierea (programarea) majorităţii sau a tuturor actelor motorii, pe care le execută corpul, cu excepţia unor contracţii musculare involuntare, iniţiate în trunchiul cerebral sau măduva spinării.

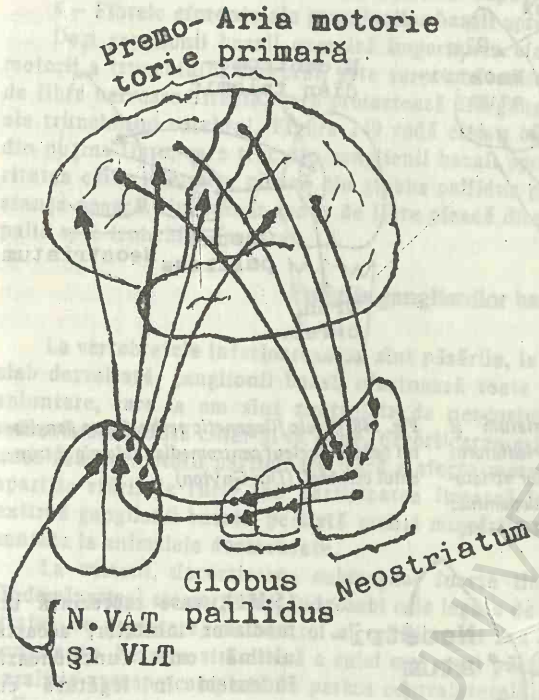


Fig. 146. Circuitul feedback cortico-striato-palidotalamo-cortical. VAT – ventroanterior și ventrolateral talamic (VLT)

Deși în privința controlului motor, ganglionii bazali sînt strîns legați de scoarța cerebrală, ei pot întreține multe aspecte ale controlului motor chiar și după extirparea scoarței cerebrale. Totuși în acest caz activitatea motorie este mai grosieră și mai puțin direcționată, comparativ cu situația cînd scoarța cerebrală își aduce contribuția sa.

Anatomia funcțională a conexiunilor nervoase ale ganglionilor bazali. În cadrul numeroaselor conexiuni care au fost identificate, prezentăm unele din ele:

1 – **Căi de la scoarța cerebrală la ganglionii bazali și înapoi la scoarță.** Fig. 146 ilustrează cele mai masive conexiuni ale sistemului ganglionilor bazali. Ele provin din toate zonele corticale și străbat următoarele 4 relee: a – de la scoarța cerebrală spre nucleul caudat și putamen, care formează împreună **neostriatum**; b – de la neostriatum la globus pallidus **(paleostriatum)**, care este format dintr-un segment intern (median) și unul extern (lateral); c – din segmentul median al globului palid spre nucleul ventrolateral (VLT) și ventroanterior (VAT) talamic. La nivelul nucleilor talamici are loc integrarea semnalelor feedback din ganglionii bazali cu semnalele feedback cerebeloase; d – de la nucleii VAT și VLT semnalele se reîntorc spre toate zonele corticale.

Aproape toate fibrele striatopalidale (de la neostriatum spre globus pallidus) reprezintă căi inhibitorii prin secreția mediatorului inhibitor GABA. Datorită acestui releu inhibitor, circuitul care începe în scoarța cerebrală și se reîntoarce în scoarță, reprezintă un circuit feedback negativ, care asigură stabilitate multor laturi ale interacțiunilor controlului motor.

2 – **Căi inhibitorii reciproce dintre neostriatum și substanța neagră.** Fig. 147 ilustrează căile striato-nigrale și nigro-striatale, care secretă mediatorii inhibitori GABA și respectiv **dopamina.** Aceste căi inhibitorii mențin un grad de inhibiție ale celor două zone separate. Lezarea uneia din aceste căi reprezintă cauza unui număr de sindroame clinice care implică ganglionii bazali, printre care intră și sindromul bolii Parkinson.

Fibrele cortico-striatale secretă **glutamatul,** un mediator excitator, iar fibrele care pleacă din nucleul rafeului median (fibre rafeo-striatale), secretă **serotonină**

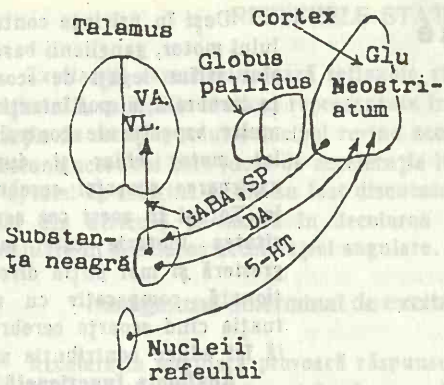


Fig. 147. Interrelaţia dintre neostriatum şi substanţa neagră şi nucleii rafeului. Mediatorul GABA este secretat la capătul fibrelor striato-nigrale şi nigro-talamice. DA — dopamina; 5-HT — serotonina; SP — substanţa P; Glu — glutamina

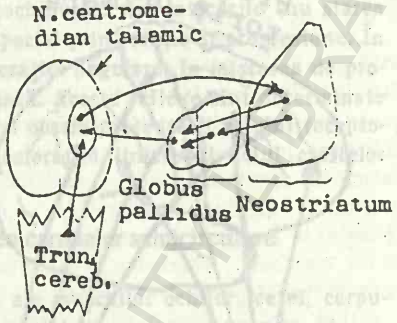


Fig. 148. O cale filogenetic veche dintre ganglionii bazali, nucleul centromedian talamic şi trunchiul cerebral. (Din Guyton)

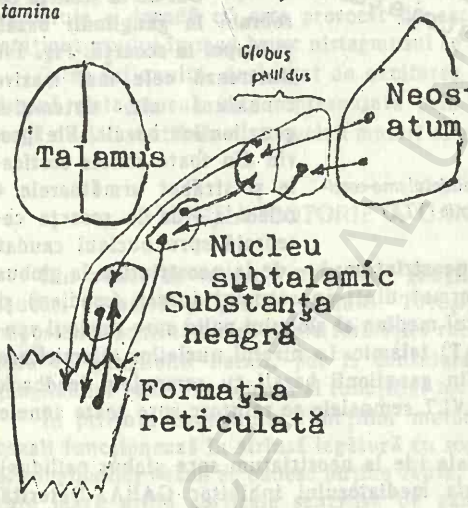


Fig. 149. Căile de transmitere a semnalelor din ganglionii bazali spre formaţia reticulată prin intermediul nucleului subtalamic şi al substanţei negre

(5-HT), care reprezintă un mediator inhibitor; această ultimă cale funcţionează îndeosebi în legătură cu efectele produse de nucleii rafeului median asupra somnului.

Din nucleul caudat pleacă, de asemenea, un tract spre substanţa neagră, care secretă **substanţa P**, un neuromediator excitator. Aceasta demonstrează odată în plus complexitatea neuromediatorilor implicaţi în interacţiunea din cadrul sistemului ganglionilor bazali.

3 — **Interrelaţia dintre nucleii intralaminari talamici şi ganglionii bazali.** Figura 148 redă un mecanism feedback dintre nucleii intralaminari talamici şi ganglionii bazali, care seamănă cu mecanismul feedback dintre scoarţa cerebrală şi ganglionii bazali. De asemenea, în figură sînt redate legăturile strînse dintre nucleii intralaminari cu zonele inferioare din trunchiul cerebral. Aceste structuri reprezintă cele mai vechi formaţiuni ale SN, avînd,

probabil, un important rol în controlul unor aspecte mai primitive ale motricității.

4 – Fibrele eferente ale ganglionilor bazali spre etajele inferioare.

Deși ganglionii bazali exercită importante efecte asupra controlului funcției motorii a trunchiului cerebral, este surprinzător faptul că există un număr redus de fibre nervoase directe, care proiectează din ganglionii bazali spre zonele motorii ale trunchiului cerebral. Figura 149 redă cîteva căi, fiecare din ele fiind formate din puține fibre, care trec din ganglionii bazali spre formațiunea reticulată. Majoritatea căilor eferente pleacă din globus pallidus prin nucleul subtalamic sau substanța neagră. Un număr redus de fibre pleacă direct din zona mediană a globului palid spre trunchiul cerebral.

Funcția ganglionilor bazali

La vertebratele inferioare, cum sînt păsările, la care scoarța cerebrală este mai slab dezvoltată, ganglionii bazali efectuează toate funcțiile motorii, inclusiv cele voluntare, care la om sînt controlate de neocortexul motor. La pisică, și într-o măsură mai redusă chiar și la cîine, decorticarea este urmată de pierderea numai a unor funcții motorii particulare, fără a afecta mersul, ingestia de alimente, lupta, apariția stării de furie sau participarea firească în activitatea sexuală. Dacă se extirpă ganglionii bazali, persistă numai mișcările stereotipe grosiere, ca cele prezentate la animalele decerebrate.

La oameni, decorticarea subiecților foarte tineri elimină mișcările discrete (îndemînatice) ale corpului, îndeosebi cele legate de membre, fără a elimina posibilitatea de deplasare, de control al echilibrului sau de a efectua alte mișcări subconștiente. Lezarea simultană a celei mai mari părți din nucleul caudat produce o paralizie aproape completă în partea contralaterală a corpului, cu excepția cîtorva reflexe stereotipe, care sînt integrate la nivelul măduvei spinării sau al trunchiului cerebral.

Rolul ganglionilor bazali în reglarea tonusului muscular

Una din funcțiile ganglionilor bazali este cea de inhibitor general al tonusului muscular. Acest efect rezultă ca urmare a semnalelor inhibitorii transmise spre scoarța cerebrală și spre aria reticulată facilitatorie. Prin înlăturarea acestor influențe, ca în cazul decerebrării, apare rigiditatea de decerebrare.

În afara acestui efect inhibitor general, excitarea anumitor zone din cadrul ganglionilor bazali poate cauza apariția anumitor contracții musculare sau a unor modele complicate de mișcare.

Funcția neostriatumului. Nucleul caudat și putamen formează neostriatum. Ei funcționează împreună, inițiind și reglînd mișcările voluntare grosiere ale corpului. Aceste acte sînt realizate prin intermediul semnalelor pe care le transmit prin următoarele 2 căi: 1 – în globus pallidus, iar de aici, prin intermediul nucleilor ventroanteriori și ventrolaterali talamici, la scoarța cerebrală. Din scoarța cerebrală pleacă comenzi motorii spre măduva spinării prin căile corticospinale (piramidale) și 2 – prin globus pallidus și substanța neagră în formația reticulată, de unde ajung în măduva spinării cu precădere prin tractusul reticulospinal.

Deci, corpii striați intervin în controlul mișcărilor voluntare grosiere, pe care în mod normal le efectuăm automat, adică mișcări stereotipe. Totuși, aceste miș-

căi cuprind şi scoarţa cerebrală, cu care corpii striaţi sînt într-o strînsă legătură.

Funcţia globului pallidus. După cum s-a arătat în paginile anterioare, aproape toate semnalele eferente de la nivelul ganglionilor bazali, în drumul lor spre scoarţa cerebrală sau trunchiul cerebral, trec prin globus pallidus. Or, în afara acestei funcţii de releu motor, globus pallidus îndeplineşte şi alte roluri prin participarea lui alături de nucleii subtalamici şi trunchiul cerebral la controlul mişcărilor axiale şi ale articulaţiilor corpului. Aceste mişcări asigură poziţia de bază a corpului şi extremităţilor proximale, încît ulterior să poată fi executate mişcările fine ale mîinilor şi picioarelor. Astfel, în cazul în care dorim să executăm o activitate exactă cu o mînă, ne fixăm iniţial corpul într-o poziţie adecvată, după care poziţionăm picioarele şi braţele, iar în final tensionăm muşchii axiali şi cei de la nivelul articulaţiilor în vederea asigurării poziţiei de bază şi fixării porţiunilor proximale ale corpului. Aceste contracţii tonice asociate sînt iniţiate în globus pallidus.

Excitarea electrică a pallidumului, în timpul executării unei mişcări, opreşte mişcarea într-o poziţie fixă, care poate dura un timp de cîteva secunde. Această comportare sprijină ideea după care globus pallidus ar fi implicat într-un sistem servofeedback de control motor, capabil de a imobiliza (fixa) diferite segmente corporale în anumite poziţii.

Indicaţii valoroase privind fiziologia corpilor striaţi oferă observaţiile clinice asupra leziunilor acestui sistem, care generează diverse afecţiuni: coreea, atetoza, hemibalism, boala Parkinson. Semnele patologice, asociate cu afecţiunile ganglionilor bazali, sînt de 2 feluri: **diskinezia** (afectarea mişcărilor) şi **distonia** (afectarea tonusului muscular).

Boala lui Parkinson (paralizia agitantă)

Această boală se caracterizează prin: 1 – hipertonie musculară; 2 – uneori tremurături în stare de repaus, care dispar temporar sau parţial în timpul efectuării unor activităţi şi 3 – imposibilitatea de a iniţia mişcarea, numită **akinezie**, care apare în stadiile finale ale bolii. Pentru a efectua cea mai simplă mişcare, subiectul trebuie să se concentreze puternic şi să depună efort mintal.

Boala este cauzată de degenerarea celulelor mici din substanţa neagră şi a tractului nigrostriatal, care secretă dopamină. Acesta nu mai exercită inhibiţie asupra pallidumului, care trimite impulsuri facilitatoare scoarţei cerebrale.

Boala Parkinson poate fi tratată într-o fază iniţială cu L – dopa, sau prin electrocoagularea pallidumului ori a nucleilor VLT şi VAT.

CONTROLUL FUNCŢIEI MOTORII EXERCITAT DE SCOARŢA CEREBRALĂ

Se considera că sistemul motor piramidal, care include scoarţa motorie şi fibrele descendente piramidale (corticospinale), controlează mişcările voluntare, iar sistemul extrapiramidal, care include cerebelul şi ganglionii bazali, controlează mişcările automate. Studiile recente de anatomie şi fiziologie demonstrează, totuşi, că sistemul piramidei şi cel extrapiramidal este **inseparabil.**

Pentru ca mişcările voluntare să se desfăşoare normal, este necesară prezenţa sistemului piramidal. Totuşi în mişcările voluntare sînt implicaţi şi nucleii motori subcorticali, iar cerebelul este necesar pentru executarea lină a mişcărilor. În circumstanţele normale toate sistemele cooperează între ele.

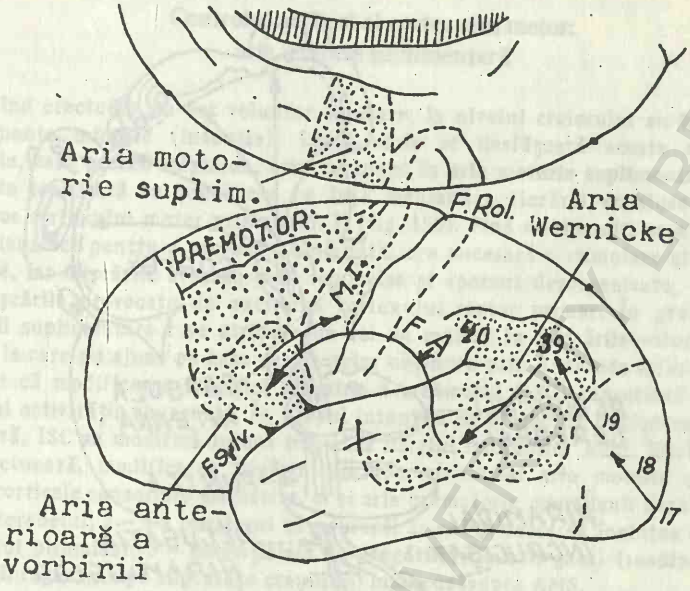


Fig. 150. Părţile laterală şi mediană ale emisferei stîngi. F.A. — fascicul arcuat; F. Rol. — fisura Rolando; F. Sylv. — fisura Sylvius; aria premotorie e localizată anterior ariei motorii primare, iar aria motorie suplimentară e localizată cu precădere în partea medială a emisferei (Eccles)

Scoarţa motorie. Acele părţi ale scoarţei cerebrale, care prin excitare determină anumite mişcări ale musculaturii corpului, sînt considerate **arii motorii.** După cum se observă în fig. 150, **aria motorie** corticală **primară** (M. I) este localizată în circumvoluţia frontală ascendentă, imediat anterior fisurii Rolando. Această arie conţine un mare număr de celule Betz gigante, sau celule piramidale, din care cauză se mai numeşte **arie piramidală.**

Scoarţa motorie primară reprezintă o structură deosebit de importantă, dar ea nu constituie zona unde este iniţiată mişcarea, de exemplu, flexia voluntară a unui deget. Ea reprezintă numai staţia finală de releu a proceselor, care s-au desfăşurat în alte vaste teritorii corticale, ganglionii bazali şi cerebel (fig. 158). Celulele piramidale ale cortexului motor împreună cu axonii săi, care formează fasciculul piramidal, reprezintă un canal direct prin care sînt transmise semnalele motorii corticale motoneuronilor medulari sau nervilor motori din trunchiul cerebral.

Dacă se aplică excitanţi slabi, prin intermediul electrozilor de stimulare, plasaţi pe suprafaţa scoarţei cerebrale motorii, se pot obţine contracţii localizate în anumite grupe musculare. Dacă desenăm pe suprafaţa scoarţei cerebrale segmentele de corp care intră în activitate în urma stimulării zonelor motorii, se obţine un **homunculus motor** asemănător, în general, cu cel senzitiv, în care corpul este proiectat răsturnat, disproporţionat şi contralateral. Zonă mare de proiecţie corticală prezintă, pe de o parte, muşchii care controlează degetul mare, restul dege-

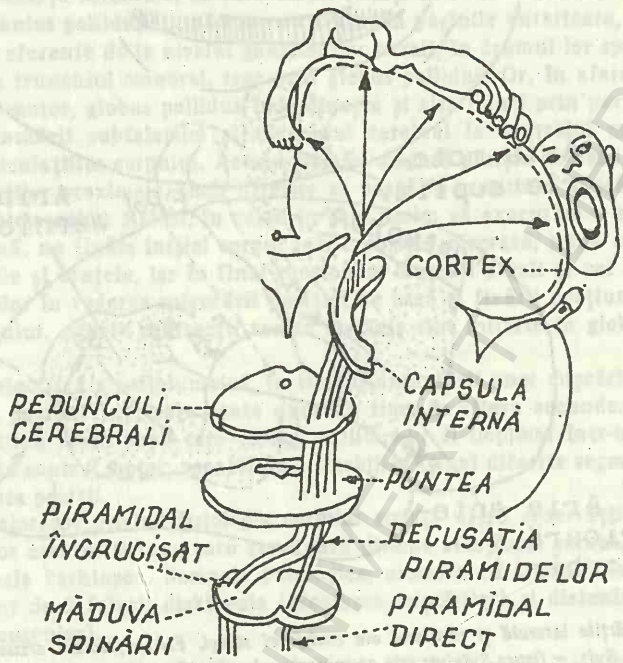


Fig. 151. Homunculus motor şi căile piramidale (Netter)

telor şi mîna, care sînt folosiţi în executarea mişcărilor discrete ale mîinii, iar pe de altă parte, ariile limbii, buzelor şi laringelui, care sînt implicate în subtilităţile limbajului.

Fibrele **căii piramidale** (fig. 151), care au originea în aria motorie primară (60%), aria premotorie (20%) şi aria asociativă somestezică (20%), trec prin porţiunea mijlocie a capsulei interne. La acest nivel ele prezintă o somatotopie riguroasă, neamestecîndu-se între ele. Apoi ajung în piramidele bulbare unde se încrucişează cea mai mare parte (75–90%), formînd fasciculul piramidal încrucişat din cordoanele laterale medulare. Restul fibrelor, care nu s-au încrucişat, formează fasciculul piramidal direct, localizat în cordoanele anterioare ale măduvei cervicale şi toracale superioare; ele se încrucişează la nivelul fiecărui segment medular. La primate, multe fibre piramidale sinapsează direct cu motoneuronii alfa şi gamma radiculari. La alte grupe de animale, aceste conexiuni se realizează cu precădere prin intermediul neuronilor intercalari. Conexiunile corticale monosinaptice cu motoneuronii asigură realizarea unor acte motorii foarte rapide.

Aria premotorie este localizată anterior ariei motorii (fig. 150) ocupînd cîmpurile 6 şi 8 ale lui Brodmann. Această arie conţine puţini neuroni care proiectează direct spre măduva spinării. Majoritatea semnalelor motorii, generate la nivelul acestei arii, produc mişcări musculare complexe, deseori implicînd grupe de muşchi care efectuează un anume act. În vederea realizării mişcării, aria premotorie transmite semnalele sale în cortexul motor primar ori direct, sau prin intermediul conexiunilor pe care le prezintă cu ganglionii bazali şi cerebel. Unii neurofiziologi consideră aria premotorie o **arie motorie asociativă.**

Controlul cortical al cortexului motor: aria motorie suplimentară

Cînd efectuăm un act voluntar oarecare, la nivelul creierului au loc anumite evenimente mintale (intenţia). Locul unde se desfăşoară aceste evenimente mintale, care preced mişcarea, este cantonat în **aria motorie suplimentară** (AMS). Ea este localizată cu precădere pe faţa mediană a fiecărei emisfere cerebrale, anterior cortexului motor primar (M. I) (fig. 150). Pînă nu demult, ea a fost neglijată, deoarece pentru a provoca o activitate, era necesară o stimulare electrică puternică, iar mişcările evocate erau imprecise şi aparent dezorganizate, comparativ cu mişcările provocate de excitarea cortexului motor primar. În prezent, ariei motorii suplimentare i se atribuie un rol de master în mişcările voluntare, concluzie la care s-a ajuns pe baza rezultatelor obţinute prin 3 metode diferite: 1 – s-a stabilit că modificarea **irigaţiei sangvine a creierului** (ISC) reprezintă un indice sigur al activităţii neuronale. În timpul intenţiei de a efectua o mişcare complexă învăţată, ISC se modifică intens iniţial la nivelul neuronilor AMS. Dacă mişcarea se efectuează, modificarea irigării cuprinde nu numai aria motorie primară şi ariile corticale senzoriale asociative, ci şi aria premotorie, ganglionii bazali, talamusul şi cerebelul; 2 – s-a constatat că neuronii ariei MS descarcă înaintea neuronilor tractului piramidal; 3 – **potenţialele de pregătire** (de a fi gata) (**readiness potentials**), înregistrate pe suprafaţa craniului, încep deasupra AMS.

Dacă toate mişcările voluntare sînt iniţiate prin procesele mintale, care converg spre AMS, ar trebui ca la nivelul acestei arii (AMS) să existe tot inventarul programelor motorii, programe care reprezintă componente operaţionale ale mişcărilor calificate (îndemînatice). Totuşi, AMS este prea mică (circa 1% din suprafaţa totală a neocortexului), pentru a putea depozita programele tuturor mişcărilor voluntare. Pentru AMS este suficient ca ea să funcţioneze ca un **fişier bibliotecă de calculator**, ce conţine inventarul tuturor mişcărilor îndemînatice învăţate şi adresele zonelor în care sînt depozitate programele respective, programe care s-ar afla în alte arii corticale, în special în aria premotorie şi zone subcorticale, cum sînt ganglionii bazali, talamusul şi cerebelul (fig. 158).

AMS prezintă de asemenea o organizare somatotopică, dar la un nivel relativ mai grosier.

Nucleul roşu şi fasciculul rubrospinal – relaţia lor cu sistemul piramidal

Nucleul roşu este localizat în mezencefal şi funcţionează în strînsă legătură cu fasciculul piramidal. Acest nucleu este format dintr-o porţiune superioară, numită porţiunea **parvocelulară**, compusă din neuroni mici, şi o porţiune inferioară, formată din neuroni mari, numită **porţiunea magnocelulară**. Zona magnocelulară dă naştere fasciculului rubrospinal, care se încrucişează la nivelul trunchiului cerebral şi urmează traseul fasciculului piramidal încrucişat. La nivelul măduvei spinării sinapsează cu motoneuronii radiculari, direct sau prin intermediul celulelor intercalare.

Nucleul roşu primeşte 2 aferenţe majore: una de la nivelul scoarţei cerebrale motorii prin **fasciculul corticorubral**, care sinapsează îndeosebi cu porţiunea magnocelulară a nucleului, stimulînd în felul acesta fibrele **fasciculului rubrospinal**. Cea

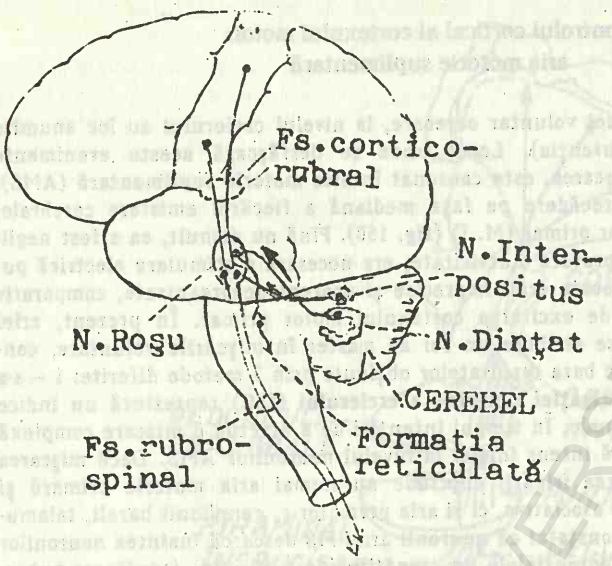


Fig. 152. Calea corticorubrospinală de control motor şi relaţia acestei căi cu cerebelul

de a doua sursă de fibre aferente provine din cerebel, care sinapsează cu ambele porţiuni ale nucleului roşu (fig. 152).

Funcţia sistemului corticorubrospinal. Porţiunea magnocelulară a nucleului roşu prezintă o organizare somatotopică a tuturor muşchilor corpului, însă fineţea reprezentării muşchilor este mai puţin dezvoltată comparativ cu cortexul motor.

Fasciculul corticorubrospinal îndeplineşte rolul unei căi accesorii de transmitere a semnalelor relativ discrete de la scoarţa motorie spre măduva spinării. Cînd se lezează fasciculul piramidal, fără afectarea fasciculului rubrospinal (mişcările voluntare fine pot avea loc cu excepţia mişcărilor degetelor şi ale mîinii) care sînt intens afectate. Mişcările articulaţiilor mîinii sînt bine conservate, fapt ce nu se întîmplă în cazul afectării şi a fs. rubrospinal. Deci, calea care trece prin nucleul roşu spre măduva spinării este mai mult legată de calea piramidală decît, de exemplu, de sistemul vestibuloreticulospinal, care controlează cu precădere muşchii axiali şi ai centurilor. De asemenea, fasciculul rubrospinal este localizat în cordoanele laterale ale măduvei spinării şi sinapsează ca şi fasciculul corticospinal cu motoneuronii, care controlează muşchii distali ai membrelor. Din această cauză, fasciculul corticospinal şi rubrospinal este considerat deseori ca **sistem motor lateral** al măduvei spinării, spre deosebire de sistemul vestibuloreticulospinal, localizat cu precădere în porţiunea mediană a măduvei spinării şi care este numit **sistem motor medial** al măduvei spinării.

Organizarea columnară a cortexului motor. Asemănător zonei corticale somestezice sau vizuale, prezentate la analizatori, scoarţa motorie prezintă o organizare columnară, avînd în cadrul fiecărei coloane circa 50–150 000 de neuroni.

Neuronii care dau naştere fasciculelor piramidale se află în stratul V cortical, iar fibrele aferente fiecărei coloane, pătrund în straturile II–IV.

Semnalele dinamice şi statice ale neuronilor piramidali

Dacă la muşchi ajunge un semnal slab, el va dezvolta forţa de contracţie foarte lent. Totuşi, dacă se transmite iniţial un semnal puternic, care provoacă contracţia iniţială rapidă, atunci semnalul cortical ulterior, chiar de este mai slab, menţine această contracţie puternică. Acesta este modul prin care, de regulă, se excită muşchii. Pentru aceasta, fiecare coloană neuronală excită două populaţii separate de celule piramidale, numite **neuroni dinamici** şi respectiv **statici**. Neuronii dinamici se excită la începutul contracţiei foarte puternic, dar pentru o scurtă perioadă de timp, cauzînd dezvoltarea iniţială a forţei. Ulterior se descarcă neuronii statici cu o frecvenţă mai mică, care continuă pe toată durata contracţiei.

Nucleul roşu conţine aceleaşi 2 tipuri de neuroni (dinamici şi statici), cu excepţia faptului că în nucleul roşu predomină neuronii dinamici, iar în cortexul piramidal predomină neuronii statici. Aceasta este în legătură cu faptul că nucleul roşu este strîns legat de cerebel, care, după cum vom vedea ulterior, are un rol important în iniţierea contracţiilor musculare rapide.

Semnalele senzoriale feedback spre cortexul motor

Cînd semnalele motorii corticale produc contracţia muşchiului, din zonele corporale activate se reîntorc semnalele senzoriale spre neocortexul motor. Majoritatea acestor semnale pleacă din fusurile musculare sau din receptorii tactili din zonele cutanate situate deasupra muşchiului în contracţie. Semnalele senzoriale ajung în aria somestezică, care prezintă conexiuni cu aria 4 piramidală. În general, semnalele somatice declanşează un mecanism feedback pozitiv de intensificare a contracţiei musculare în felul următor: în cazul fusului muscular, dacă fibrele intrafusale se contractă mai mult decît cele extrafusale, se produce excitarea fusului, iar semnalele generate de fus vor stimula celulele piramidale ale cortexului motor, care va intensifica contracţia fibrelor extrafusale pînă cînd gradul lor de contracţie va ajunge din urmă contracţia fibrelor intrafusale.

În cazul receptorilor tactili, cînd apucăm cu mîna un obiect, semnalele tegumentare vor intensifica excitarea muşchiului, mărind în felul acesta forţa de apucare.

FUNCŢIA MOTORIE A CEREBELULUI

Cerebelul a fost considerat mult timp o **arie mută** a creierului, deoarece stimularea lui nu determină senzaţii şi, de asemenea, apar foarte rar acte motorii. Totuşi, extirparea cerebelului face ca mişcările să devină foarte anormale. Cerebelul prezintă un rol vital în controlul mişcărilor rapide, cum ar fi mersul, scrierea la maşină, cîntatul la pian şi chiar vorbirea. Cerebelectomia, deşi nu determină paralizii musculare, face ca actele rapide să se desfăşoare necoordonat.

Efectul cerebelului asupra controlului activităţilor motorii rezultă în aceea că el contribuie la **planificarea activităţilor motorii** şi **efectuarea corecţiilor** actelor motorii, care au fost iniţiate în alte părţi ale creierului. El primeşte continuu informaţii din zonele motorii ale creierului, privind programele contracţiilor

musculare, care urmează a fi efectuate. De asemenea, primește continuu informații de la periferia corpului, care permit cerebelului de a cunoaște starea în orice moment a fiecărei părți a corpului: poziția, rata mișcării, forța care acționează etc. Pe baza informațiilor senzoriale, primite de la periferia corpului, cerebelul **compară** situația din fiecare moment a corpului cu intenția sistemului motor. Dacă cele 2 informații nu se compară favorabil, are loc transmiterea unui semnal de corecție în sistemul motor, în vederea creșterii sau scăderii gradului de activare al mușchilor specifici.

Deoarece cerebelul trebuie să instituie foarte rapid corecțiile motorii, este necesar un sistem aferent bine reprezentat, care să acționeze rapid atît de la periferia corpului, cît și din ariile motorii cerebrale. De asemenea, sistemul eferent trebuie să permită transmiterea rapidă a corecțiilor semnalelor motorii.

Ariile funcționale ale cerebelului. Din punct de vedere anatomic, cerebelul se împarte, prin 2 fisuri adînci, în 3 lobi: 1 – lobul **anterior**, 2 – lobul **posterior** și 3 – lobul **floculonodular** (fig. 153). Lobul floculonodular este cel mai vechi (**arhicerebelul**) și acționează împreună cu aparatul vestibular în controlul echilibrului. Lobul anterior și o parte din cel posterior formează **paleocerebelul**, iar restul de circa 90% din lobul posterior formează **neocerebelul**.

Subîmpărțirile funcționale longitudinale ale lobilor. Din punct de vedere funcțional, lobii anteriori și posteriori nu sînt organizați în lobi, ci în zone subîmpărțite de-a lungul axei longitudinale (fig. 153). În zona mijlocie se observă **vermisul**, zonă care controlează musculatura din zona axială, a gîtului, umerilor și șoldurilor.

Lateral de vermis se află emisferele cerebeloase, subîmpărțite într-o zonă **intermediară** și o zonă **laterală**.

Zona intermediară a emisferelor cerebeloase este în legătură cu reglarea contracțiilor mușchilor agoniști și antagoniști din segmentele distale ale membrelor superioare și inferioare, în special ale mîinilor și degetelor și, respectiv, picioarelor

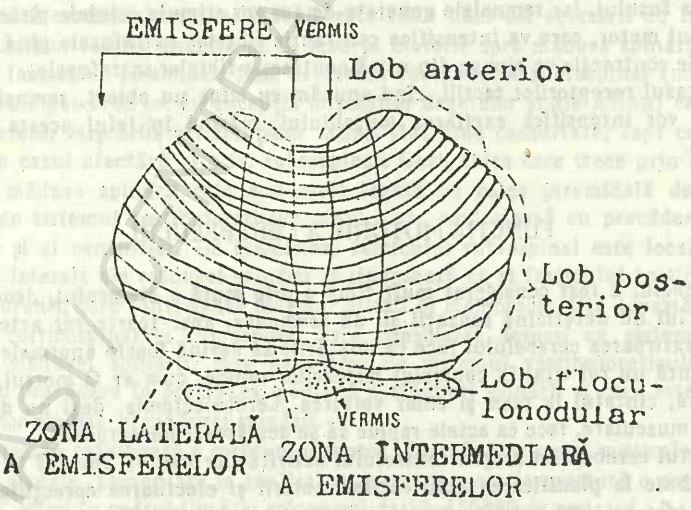


Fig. 153. Zonele funcționale ale cerebelului văzute de pe partea posteroinferioară (Guyton)

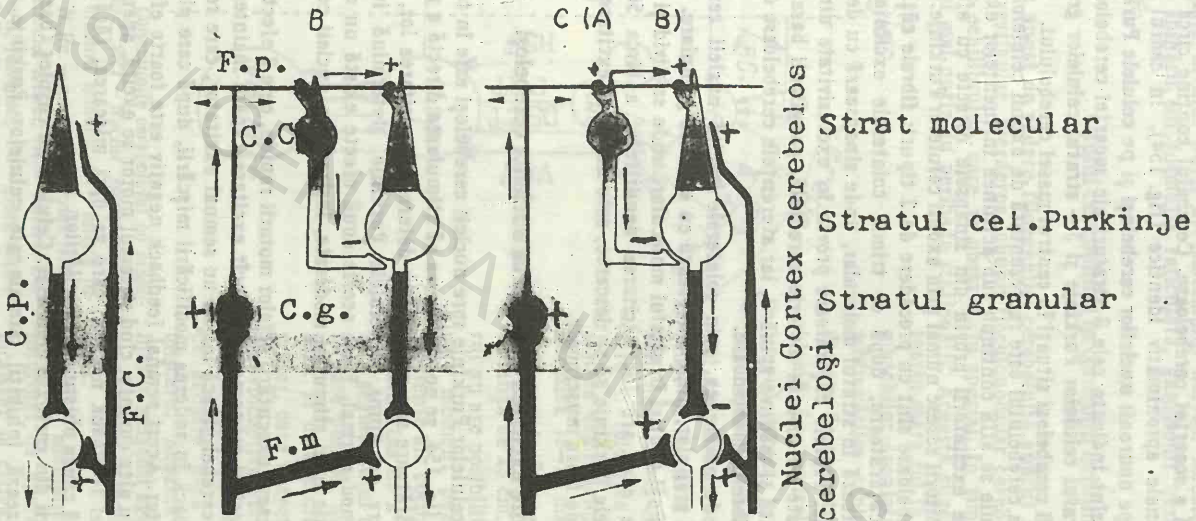


Fig. 154. Cele mai importante circuite neuronale ale cerebelului: A — aferenţele celulelor Purkinje (C. P.) date de fibre cățărătoare (F. C); B — efectele fibrelor muscinoase (F. m); C — figurile A şi .3 reunite. (C. C) — celule cu coşuleţ; C. g — celule granulare; F. p. — fibre paralele; + = sinapsă excitatoare, iar — = sinapsă inhibitoare

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

şi degetelor de la picioare. Pe de altă parte, **zona laterală** a emisferelor cerebeloase reuneşte într-un plan general mişcările succesive. Fără această zonă, multe mişcări discrete ale corpului nu se desfăşoară un timp adecvat, devenind necoordonate.

Unitatea funcţională a scoarţei cerebeloase. Cerebelul conţine circa 30 milioane de unităţi funcţionale aproximativ identice (fig. 154). În cadrul fiecărei unităţi se pune accentul pe neuronii **nucleilor cerebeloşi** şi pe **celulele Purkinje.** În partea dreaptă a figurii sînt indicate cele 3 straturi ale scoarţei cerebeloase: 1 – **stratul molecular;** 2 – **stratul celulelor Purkinje** şi 3 – **stratul celulelor granulare,** după care urmează **nucleii cerebeloşi** situaţi în centrul masei cerebelului.

Unica cale eferentă a cerebelului este reprezentată de axonii celulelor nucleilor cerebeloşi. Aceste celule se află continuu sub acţiunea influenţelor excitatorii şi inhibitorii. **Influenţele excitatorii** provin din sinapsele directe cu aferenţele cerebeloase, iar **cele inhibitorii** sosesc numai prin axonii celulelor Purkinje.

Fibrele aferente cerebeloase sînt cu precădere de 2 tipuri: **fibrele căţărătoare** şi **muscinoase.** Fibrele căţărătoare, după ce trimit colaterale excitatorii spre nucleii cerebeloşi, proiectează în stratul molecular, unde sinapsează cu dendritele şi soma celulelor Purkinje. Fibrele căţărătoare provin în exclusivitate din **olivele inferioare** bulbare, excitate de scoarţa motorie cerebrală, ganglionii bazali, vaste zone de formaţie reticulată şi măduva spinării, iar aferenţele cerebeloase din celelalte surse sînt de tipul fibrelor muscinoase.

Fibrele muscinoase, de asemenea, prin colaterale excită nucleii cerebeloşi, după care urcă în stratul granular, unde sinapsează cu **celulele granulare.** Celulele granulare transmit axonii săi subţiri în stratul molecular, unde se divid şi formează **fibrele paralele,** prin care are loc excitarea dendritelor a circa 50 celule Purkinje. Pentru ca celulele Purkinje să se descarce, este necesară excitarea simultană a unui mare număr de fibre muscinoase.

Echilibrul dintre excitarea şi inhibarea nucleilor cerebeloşi

Semnalul eferent al celulelor Purkinje spre nucleii cerebeloşi este în totalitate inhibitor. Dacă analizăm fig. 154, se poate observa că stimularea directă a nucleilor cerebeloşi prin fibre căţărătoare sau muscinoase determină excitarea lor, în timp ce aceleaşi semnale, care au ajuns la celulele Purkinje, determină inhibarea nucleilor cerebeloşi. În mod normal, între aceste două efecte există un echilibru continuu, încît, în situaţia unei stimulări moderate, ieşirea din nucleii cerebeloşi rămîne relativ constantă.

Pe de altă parte, în cazul executării actelor motorii rapide, cele 2 efecte asupra nucleilor cerebeloşi sînt astfel cronometrate, încît excitarea apare înaintea inhibiţiei. În felul acesta, din cerebel pleacă iniţial un semnal excitator, care realizează în căile motorii un feedback în vederea modificării mişcării, după care pleacă din cerebel un semnal inhibitor. Acest semnal feedback negativ este foarte eficient în **tamponarea mişcărilor.** Cu alte cuvinte, cînd sistemul motor se excită, apare după o scurtă latenţă un semnal feedback negativ, care va opri mişcarea, fără a apare depăşirea, care reprezintă cauza obişnuită a oscilărilor.

Alte celule inhibitorii din cortexul cerebelos. Celulele cu coşuleţ (basket cell) şi **celulele stelate** realizează inhibiţii laterale ale celulelor Purkinje, ceea ce accentuează contrastul între zonele excitate şi cele inhibate. **Celulele Golgi** (nu se văd pe figură), excitate prin fibre paralele, inhibă celulele stratului granular.

Rolul cerebelului în controlul mişcărilor

Cerebelul intervine în controlul motor numai în asociaţie cu activităţile motorii, iniţiate în alte părţi ale sistemului nervos. Aceste activităţi pot apare în măduva spinării, în formaţia reticulată, ganglionii bazali sau în ariile scoarţei cerebrale.

Rolul cerebelului în controlul echilibrului

Din punct de vedere filogenetic, cerebelul a apărut odată cu dezvoltarea aparatului vestibular. Pierderea lobului floculonodular cerebelos produce mari perturbări ale echilibrului, care se observă, în special, în timpul executării mişcărilor rapide şi mai puţin în perioada staţionării. Aceasta sugerează că cerebelul are un foarte mare rol în echilibrarea contracţiilor muşchilor agonişti şi antagonişti în timpul schimbărilor rapide ale poziţiei corpului, dictate de aparatul vestibular. O mare problemă în controlul acestor mişcări este timpul necesar transmiterii semnalelor de la receptorii chinestezici şi ai simţului poziţiei din diverse zone corporale spre creier. Chiar şi în cazul utilizării fibrelor cu cea mai mare viteză de conducere (100 m/s), pe care o foloseşte sistemul spinocerebelos, sosirea semnalelor de la picior la cerebel necesită 15–20 ms, timp în care un picior, care se mişcă repede, se poate deplasa pe o distanţă de 25 cm. Din această cauză, creierul nu are posibilitatea de a cunoaşte în fiecare moment poziţia exactă a diferitelor segmente ale corpului. Totuşi, cerebelul are posibilitatea de a prevedea poziţia ulterioară a segmentului de corp în mişcare. Aceasta este posibil, deoarece în circuitul feedback al cerebelului există un sistem integrator, care detectează, pe baza semnalelor proprioceptive aferente, rapiditatea de mişcare a segmentelor de corp şi de a calcula pe această bază timpul proiectat pentru mişcare. Aceasta permite cerebelului să inhibe muşchii agonişti şi să excite muşchii antagonişti la momentul atingerii punctului vizat.

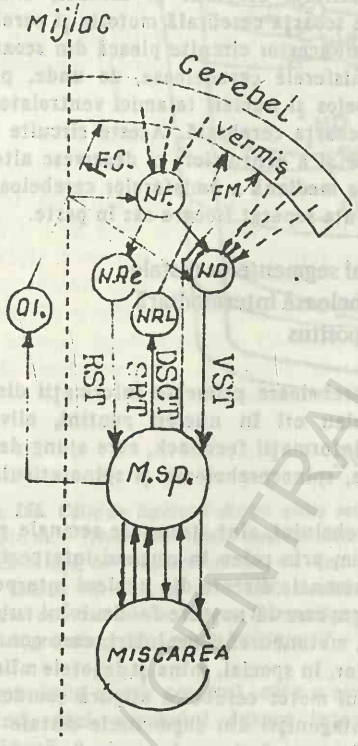


Fig. 155. Conexiunile cerebelului cu măduva spinării: SRT – tractul spinoreticulat; M. sp. – măduva spinării; OI – olivele inferioare; N. Re. – nucleu reticulat; NRL – nucleu reticulat lateral; ND – nucleul Deiters; NF – n. fastigiali; FC – fibre cățărătoare; FM – fibre muscinoase; RST – tractul reticulospinal; DSCT – tract dorsal spinocerebelos; VST – tractul vestibulospinal

De asemenea, cerebelul poate fi informat de aparatul vestibular, care este localizat la cîţiva cm de lobii floculonodulari cerebeloşi; transmiterea informaţiei vestibulare se face foarte rapid (circa 1 ms).

Deci, în timpul controlului echilibrului, se presupune că informaţiile foarte rapide, care sosesc de la aparatul vestibular, permit cerebelului de a livra instantaneu corecţiile necesare menţinerii echilibrului, chiar în cazul mişcărilor foarte rapide. Semnalele feebback din zonele periferice ale corpului intervin în acest control pe baza posibilităţii cerebelului de a calcula şi a prevedea poziţia corpului după un anume timp de mişcare.

Semnalele care ajung în **vermis** pleacă în **nucleii fastigiali**, iar de aici ajung ori în **nucleul Deiters**, sau în **nucleul reticulat**. Semnalele motorii de corecţie sînt transmise măduvei spinării prin fasciculele vestibulospinale şi reticulospinale (fig. 155).

Rolul cerebelului în controlul mişcărilor voluntare

Alături de circuitul feedback dintre periferia corpului şi cerebel, există circuite feedback aproape independente dintre scoarţa cerebrală motorie şi cerebel (fig. 156, 157). Majoritatea semnalelor în cadrul acestor circuite pleacă din scoarţa motorie şi ariile corticale adiacente spre emisferele cerebeloase, de unde, prin releu în nucleul interpositus sau dinţat cerebelos şi nucleii talamici ventrolateral (VL) şi ventroanterior (VA) se reîntorc în scoarţa cerebrală. Aceste circulte nu sînt implicate în controlul musculaturii axiale şi a centurilor, ci deservesc alte 2 funcţii motorii în care sînt implicate: 1 – **zona mediană** a emisferelor cerebeloase, 2 – **zona laterală** a fiecărei emisfere. Vom discuta separat fiecare caz în parte.

Controlul feedback cerebelos al segmentelor distale ale membrelor prin zona cerebeloasă intermediară şi nucleul interpositus

Zona intermediară a fiecărei emisfere cerebeloase primeşte informaţii din 2 surse: 1 – din **scoarţa motorie** printr-un releu ori în nucleii pontini, olivele inferioare sau nucleul reticulat lateral şi 2 – informaţii feedback, care ajung de la periferia corpului prin fasciculele spinoolivare, spinocerebeloase şi spinoreticulate (fig. 156).

După integrarea semnalului la nivelul cerebelului, sînt transmise semnale eferente, îndeosebi, spre scoarţa cerebrală motorie, prin releu în nucleul interpositus şi ventrolateral talamic. De asemenea, pleacă semnale directe din nucleul interpositus în porţiunea magnocelulară a nucleului roşu, care dă naştere fasciculului rubrospinal. Acest fascicul inervează, cu precădere, motoneuronii medulari, care controlează muşchii segmentelor distale ale membrelor, în special, mîna şi degetele mîinii.

Se consideră că această parte a sistemului motor cerebelos asigură coordonarea lină a mişcărilor muşchilor agonişti şi antagonişti din segmentele distale ale membrelor, în vederea atingerii performanţelor mişcărilor voluntare. Se pare că cerebelul compară „intenţiile" scoarţei cerebrale, transmise cu precădere prin fasciculele corticopontocerebeloase (dar şi corticoolivocerebeloase şi corticoreticulocerebeloase), cu performanţa realizată la periferia corpului, de care cerebelul ia cunoştinţă prin semnalele transmise de fasciculele spinocerebeloase dorsale, spinoolivare şi spinoreticulare. Fasciculele spinocerebeloase ventrale, care sînt excitate nu atît de receptorii periferici, cît de semnalele motorii, care ajung în măduvă prin fasciculele piramidale şi rubrospinale, transmit cerebelului o „copie" a

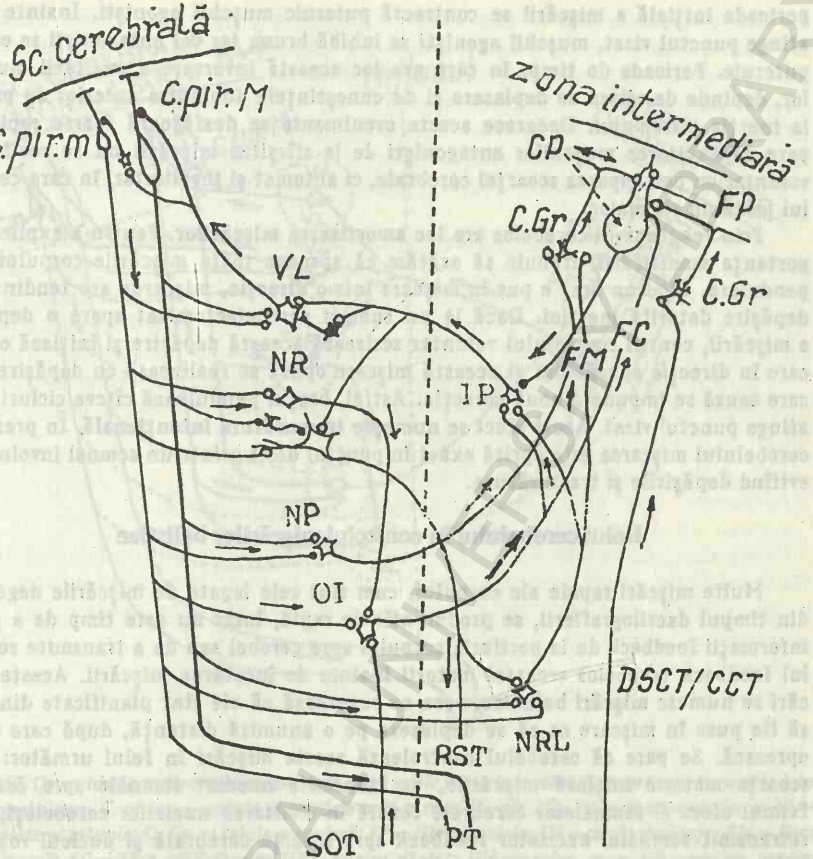


Fig. 156. Căile de legătură dintre ariile senzitivomotorii corticale şi zona intermediară cerebeloasă: C. pir. m. – celule piramidale mici şi mari (C. pir. M); VL – nucleu ventrolateral talamic; NR – nucleul roşu; NP – nucleul pontin; OI – oliva inferioară; SOT – tractul spinoolivar; NRL – n. reticulat lateral; PT – tractul piramidal; tractul rubrospinal; DSCT/CCT-tractul dorsal spinocrebelos şi tractul cervicocerebelar; IP – n. interpositus; FM – fibre muscinoase; FC – fibre cățărătoare; C. Gr.– celule granulare; CP – celule Purkinje; FP – fibre paralele (Eccles)

semnalului motor cortical, care a ajuns la nivelul motoneuronilor medulari, informînd, deci, cerebelul despre intensitatea semnalului motor, care a ajuns în măduvă.

De regulă, cortexul motor transmite un număr mai mare de impulsuri, decît cele necesare efectuării mişcării voluntare, iar cerebelul are rolul de a inhiba scoarţa motorie la un anume interval de la startul mişcării. Cerebelul calculează viteza de deplasare şi timpul proiectat pentru executarea mişcării. Ulterior, el emite un semnal inhibitor spre scoarţa motorie cerebrală, în vederea inhibării muşchilor agonişti şi a excitării celor antagonişti, care vor opri mişcarea în punctul vizat. De exemplu, cînd se efectuează o mişcare rapidă spre un punct vizat, în

perioada inițială a mișcării se contractă puternic mușchii agoniști. Înainte de a atinge punctul vizat, mușchii agoniști se inhibă brusc, iar cei antagoniști se excită puternic. Perioada de timp, în care are loc această inversare a excitării mușchilor, depinde de viteza de deplasare și de cunoștințele dobîndite anterior cu privire la inerția sistemului. Deoarece aceste evenimente se desfășoară foarte rapid, se pare că excitarea mușchilor antagoniști de la sfîrșitul mișcării nu se realizează voluntar cu participarea scoarței cerebrale, ci automat și involuntar, în care cerebelul joacă un rol major.

Prin feedback-ul cerebelos are loc **amortizarea mișcărilor.** Pentru a explica importanța amortizării, trebuie să arătăm că aproape toate mișcările corpului sînt pendulare. Cînd un braț e pus în mișcare într-o direcție, mișcarea are tendință de depășire datorită inerției. Dacă la un subiect cerebelectomizat apare o depășire a mișcării, centrii controlului voluntar sesizează această depășire și inițiază o mișcare în direcție opusă. Dar și această mișcare opusă se realizează cu depășire, din care cauză se impune o nouă corecție. Astfel, brațul pendulează cîteva cicluri pînă atinge punctul vizat. Acest efect se numește **tremurătura intențională.** În prezența cerebelului mișcarea este oprită exact în punctul dorit printr-un semnal involuntar, evitînd depășirile și tremurătura.

Rolul cerebelului în controlul mișcărilor balistice

Multe mișcări rapide ale corpului, cum sînt cele legate de mișcările degetelor din timpul dactilografierii, se produc atît de rapid, încît nu este timp de a primi informații feedback de la periferia corpului spre cerebel sau de a transmite semnalul feedback cerebelos scoarței motorii înainte de încetarea mișcării. Aceste mișcări se numesc **mișcări balistice,** ceea ce sugerează că ele sînt planificate dinainte să fie puse în mișcare ca să se deplaseze pe o anumită distanță, după care să se oprească. Se pare că cerebelul controlează aceste mișcări în felul următor: cînd scoarța motorie inițiază mișcările, ea transmite imediat semnale spre cerebel. Primul efect al semnalelor cerebrale constă în excitarea nucleilor cerebeloși, care retransmit semnalul excitator feedback spre scoarța cerebrală și nucleul roșu, în vederea reîntăririi declanșării mișcării balistice. Cîteva ms mai tîrziu, după ce semnalul a ajuns în scoarța cerebeloasă și străbate straturile scoarței cerebeloase, semnalul se reîntoarce prin axonii celulelor Purkinje la nucleii cerebeloși, pe care îi va inhiba; semnalul inhibitor întîrziat stopează mișcarea balistică prin inhibarea mușchilor agoniști și, datorită inervației reciproce, se vor excita în același timp mușchii antagoniști. După cum s-a arătat la structura neuronală a cerebelului, el prezintă o organizare perfectă în vederea efectuării acestei funcții bifazice – inițial excitatorii și ulterior inhibitorii – care este necesară mișcărilor balistice.

Rolul zonelor laterale ale emisferelor cerebeloase – funcția de „planificare" și „sincronizare"

La oameni, zonele laterale ale emisferelor cerebeloase sînt foarte dezvoltate (circa 90% din întregul cerebel). Aceasta este în legătură cu capacitatea oamenilor de a efectua mișcări complexe cu ajutorul mîinilor și degetelor și în legătură cu vorbirea. Totuși aceste zone laterale nu prezintă conexiuni aferente directe de la

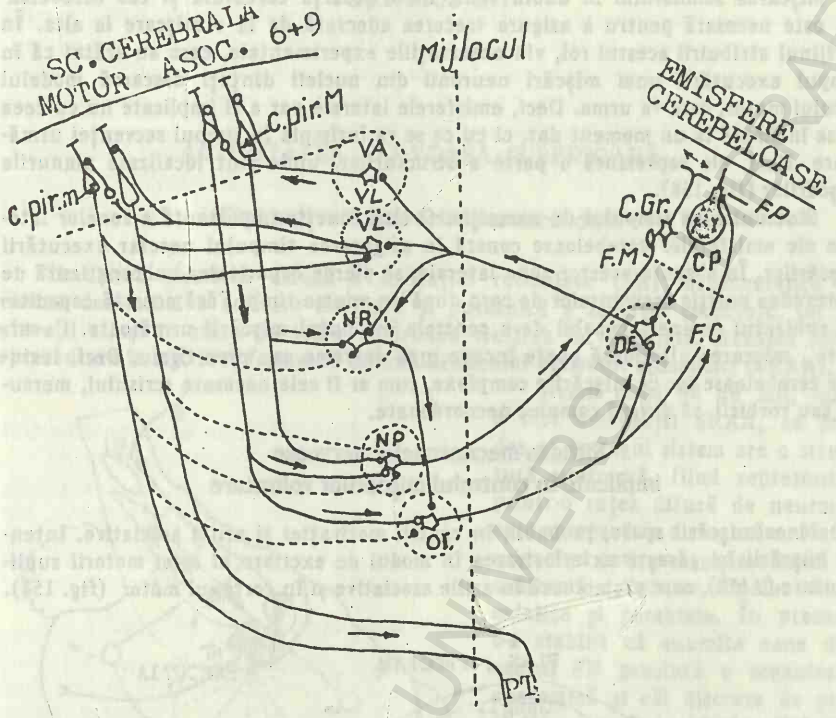


Fig. 157. Conexiunile corticocerebeloase, care leagă ariile motorii şi asociative corticale cu zonele laterale cerebeloase. C. pir. m. — celule piramidale mici şi mari (C. pir. M); VA — ventroanterior şi VL — ventrolateral talamic; C. Gr. — celula granulară; FP — fibre paralele; CP — celula Purkinje; FM — fibra muscinoasă; FC — fibra cățărătoare; DE — nucleu dințat; RN — nucleu roşu; NP — nucleu pontin; OI — olive inferioare; PT — tractul piramidal (Allen şi Tsukahara)

periferia corpului. De asemenea, aproape toate comunicările cu scoarţa cerebrală se fac nu cu scoarţa motorie primară, ci cu **aria premotorie** (cîmpul 6) inclusiv cu **aria motorie suplimentară** şi cu ariile **asociative somatice** şi **asociative frontale** (cîmpul 9). Semnalele corticale ajung la cerebel prin releu în nucleii pontini şi olivele inferioare (fig. 157). După prelucrare la nivel cerebelos, eferenţele cerebeloase din **nucleii dinţaţi** ajung în scoarţa motorie (cîmpul 4), aria premotorie (6) şi aria asociativă frontală (cîmpul 9) via nucleii ventrolaterali şi ventroanteriori talamici, iar comenzile corticale ajung la efectori prin tracturile piramidale (fig. 157).

Aceste zone cerebeloase au un dublu rol în controlul motor: 1 – „planificarea" mişcărilor succesive şi 2 – „sincronizarea" mişcărilor succesive.

Funcţia de planificare. Planificarea mişcărilor succesive pare a fi legată de faptul că zonele laterale ale emisferelor cerebeloase comunică cu aria premotorie şi ariile corticale senzitive, zone corticale care prezintă conexiuni reciproce cu ganglionii bazali. Se pare că planul mişcărilor succesive este transmis din ariile corticale premotorii şi ariile corticale senzoriale spre zonele laterale cerebeloase,

iar mişcarea semnalului în dublu sens, între scoarţa cerebrală şi cea cerebeloasă, este necesară pentru a asigura trecerea adecvată de la o mişcare la alta. În sprijinul atribuirii acestui rol, vin observaţiile experimentale, care au arătat că în timpul executării unei mişcări neuronii din nucleii dinţaţi descarcă modelul actului motor, care va urma. Deci, emisferele laterale par a fi implicate nu cu ceea ce se întîmplă la un moment dat, ci cu ce se va întîmpla în timpul secvenţei următoare. Deci, ele reprezintă o parte a structurilor, unde sînt localizate planurile mişcărilor (fig. 158).

Sincronizarea timpului de execuţie. O altă funcţie importantă a zonelor laterale ale emisferelor cerebeloase constă în asigurarea timpului necesar executării mişcărilor. În absenţa acestor zone laterale, se pierde capacitatea subconştientă de a prevedea poziţia segmentelor de corp după un anume timp. Fără această capacitate, subiectul devine incapabil de a controla începutul mişcării următoare. Ca urmare , mişcarea ulterioară poate începe prea devreme sau prea tîrziu. Deci, leziunile cerebeloase fac ca mişcările complexe, cum ar fi cele necesare scrisului, mersului sau vorbirii să devină complet necoordonate.

Sinteza mecanismelor nervoase implicate în controlul mişcărilor voluntare

Ideea mişcării apare, probabil, în centrii motivaţiei şi ariile asociative. Intenţia mişcării îşi găseşte exteriorizarea în modul de excitare al ariei motorii suplimentare (AMS), care proiectează în ariile asociative şi în cortexul motor (fig. 158).

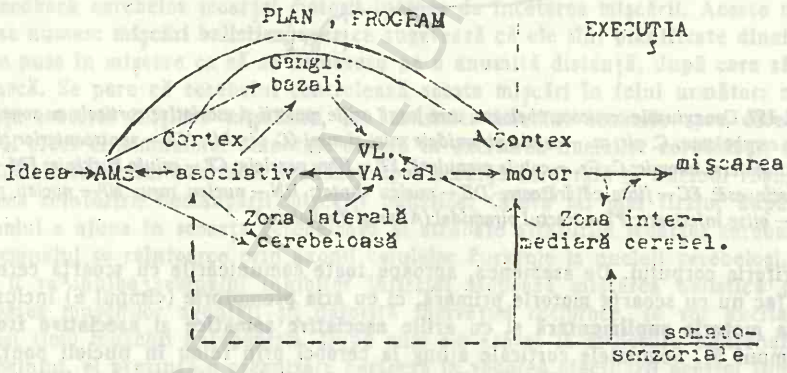


Fig. 158. Schema căilor implicate în controlul mişcărilor voluntare. Vl şi Va tal. — nucleii ventroanteriori şi ventrolaterali talamici

Întregul ansamblu produce **potenţialul de a fi gata** (readiness potentials). Între timp, AMS şi cortexul asociativ activează ganglionii bazali şi zonele laterale ale emisferelor cerebeloase, care vor contribui la transformarea **planului mişcării în programul mişcării.** Cortexul motor reprezintă ultima staţie de conversie a planului mişcării în programul mişcării. În acelaşi timp, scoarţa cerebrală motorie reprezintă începutul lanţului structurilor responsabile de executarea mişcărilor. Pe fig. 158 se observă şi influenţa semnalelor feedback, care pleacă din zonele corporale.

Capitolul XV

ACTIVITATEA NERVOASĂ SUPERIOARĂ

Sistemul reticulat activator ascendent

Stimularea electrică difuză a formaţiei reticulate (FR) mezencefalice şi pontine determină o activare imediată şi puternică a scoarţei cerebrale, iar la subiecţii aflaţi în stare de somn determină trezirea lor imediată. Această arie, reprezentată în fig. 159, **formează sistemul reticulat activator ascendent (SRAA).**

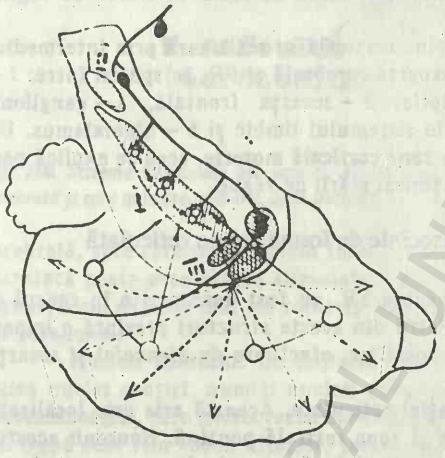


Fig. 159. Schema interrelaţiei dintre FR şi scoarţa cerebrală. I — Zona reticulată facilitatorie; II — zona reticulată inhibitorie; III — nucleii talamici

Acum circa 40 de ani, cînd a fost descoperit SRAA, se credea că întregul sistem are o structură uniformă, fiind reprezentat printr-o reţea difuză de neuroni, care operează ca o singură unitate, asigurînd activarea generalizată şi uniformă a tuturor zonelor diencefalice şi cerebrale. În prezent s-a stabilit că anumite zone din cadrul FR prezintă o organizare anatomică şi căi discrete de proiecţie, cauzînd efecte diferite asupra diverselor zone cerebrale. Unele structuri din cadrul FR pot intensifica uneori anumite activităţi cerebrale, iar alteori pot determina o inhibare a lor; de asemenea, pot utiliza mediatori chimici diferiţi.

Două căi reticulocorticale diferite. De la nivelul FR mezencefalice, semnalele sînt transmise scoarţei cerebrale prin 2 căi diferite. O cale trece prin nucleii **intralaminari** ai **liniei mediane** şi **nucleii reticulari** talamici, de unde proiectează aproape în toate zonele corticale şi ganglionii bazali. Cea de a doua cale, probabil mai puţin importantă, trece prin subtalamus, hipotalamus şi ariile adiacente.

Rolul porţiunii mezencefalice a SRAA. Pentru a înţelege rolul porţiunii mezencefalice a SRAA, arătăm că:

1 — secţionarea trunchiului cerebral, la nivelul zonei rostrale a mezencefalului, produce o inactivare a scoarţei cerebrale, caracteristice stării de comă;

2 — secţiunea trunchiului cerebral, în zona mijlocie a punţii, determină o activare continuă a scoarţei cerebrale, ca şi cum s-ar afla în starea de veghe continuă. Deci, FR mezencefalică şi porţiunea rostrală a punţii produce o activare intrinsecă a creierului, iar zonele trunchiului cerebral, situate caudal de porţiunea mediopontină, determină inhibarea acestui sistem producînd somn.

Rolul porţiunii talamice a sistemului activator. Stimularea electrică a diferitelor arii din porţiunea talamică a sistemului activator poate activa specific anumite zone corticale. Aceasta diferă esenţial de FR mezencefalică, care activează relativ uniform zone cerebrale întinse. Deci, stimularea specifică a zonei talamice a sistemului activator prin stimuli interni de natură nervoasă, poate reprezenta cauza activării mai intense a unor zone corticale.

Stimularea SRAA prin semnale nervoase. SRAA poate fi excitat sau inhibat. Activarea SRAA poate avea loc prin: 1 – stimuli senzoriali proveniţi din orice parte a corpului şi 2 – circuitul feedback dintre scoarţa cerebrală şi FR, în special porţiunea ei mezencefalică.

Unele semnale senzoriale, în special cele dureroase şi proprioceptive, au un efect stimulator mai intens comparativ cu altele. FR primeşte un număr enorm de semnale **directe** sau prin intermediul **colateralelor,** desprinse de pe fasciculele spinoreticulare, spinotalamice şi spinotectale. Pătrunderea semnalelor în SRAA poate determina trecerea imediată a animalului din starea de somn în starea de veghe. Aceasta se numeşte **reacţia de trezire.**

Stimularea FR prin semnale de origine corticală se realizează prin intermediul conexiunilor directe, care există între scoarţa cerebrală şi FR, în special între: 1 – scoarţa somestezică, 2 – scoarţa motorie, 3 – scoarţa frontală, 4 – ganglionii bazali, 5 – hipocamp şi alte structuri ale sistemului limbic şi 6 – hipotalamus. Un mare număr de fibre pleacă spre FR din **zona corticală motorie,** ceea ce explică parţial importanţa mişcării în vederea menţinerii stării de veghe.

Sisteme neuronale specifice asociate de formaţiunea reticulată

O dată cu aprofundarea studiilor asupra FR, au fost descoperite în cadrul ei sisteme neuronale anatomic distincte. Patru din aceste structuri prezintă o importanţă specială în controlul activităţilor specifice, efectuate de diencefal şi scoarţa cerebrală.

1 – **Nucleul gigantocelular al formaţiei reticulate.** Această arie este localizată în zonele mediane ale FR mezencefalice şi zona rostrală pontină. Neuronii acestui nucleu sînt foarte mari, iar axonii lor se divid în 2 ramuri, din care una pleacă ascendent spre etajele superioare, iar cealaltă pleacă descendent, prin fasciculul reticulospinal, spre măduva spinării. Această structură reprezintă cea mai importantă zonă activatoare din cadrul SRAA (fig. 160).

Neuronii acestui nucleu secretă **acetilcolină,** care funcţionează, de regulă, ca un mediator excitator.

2 – **Substanţa neagră.** Acest nucleu a fost prezentat la ganglionii bazali. Este localizat în zona anterioară a mezencefalului şi conţine neuroni care secretă **dopamină** (fig. 160). Neuronii dopaminergici se află şi în regiunile adiacente din tegumentul ventral mezencefalic. În afara fibrelor, care proiectează în ganglionii bazali, există fibre care proiectează în hipotalamus, scoarţa cerebrală şi sistemul limbic. Dopamina, la nivelul ganglionilor bazali, este un neurotransmiţător inhibitor, lucru valabil şi pentru alte zone cerebrale, dar nu obligatoriu, deoarece au fost puşi în evidenţă şi receptori excitatori la dopamină.

3 – **Locus ceruleus.** Aceasta reprezintă o mică zonă, localizată bilateral şi posterior faţă de locul de joncţiune dintre mezencefal şi punte. Fibrele acestei arii secretă noradrenalină (fig. 160). Ele proiectează difuz spre diencefal şi scoarţa

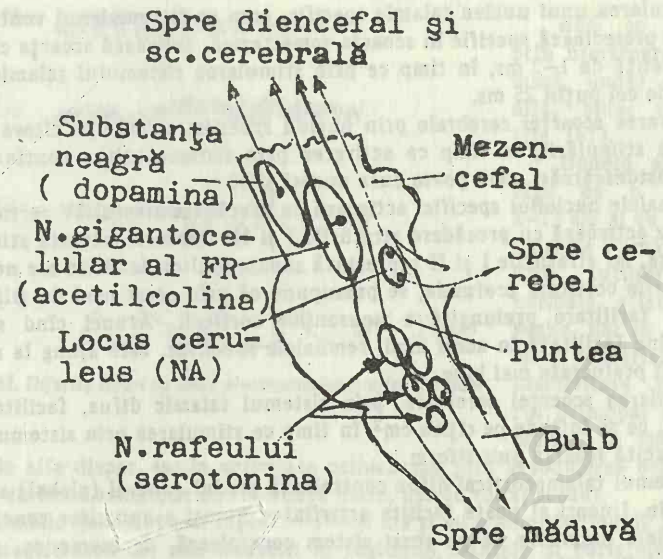


Fig. 160. Sisteme neuronale asociate cu FR, ce trimit semnale de control spre diencefal, scoarţa cerebrală şi spre măduva spinării. Sînt indicaţi mediatorii chimici. NA – noradrenalina (Guyton)

cerebrală, spre cerebel şi zonele inferioare ale trunchiului cerebral. Noradrenalina secretată poate avea efecte stimulatorii sau inhibitorii, în funcţie de natura receptorilor. Vom expune mai jos rolul aproximativ al acestei zone în inducerea somnului paradoxal.

4 – **Nucleii rafeului.** La mijlocul zonei caudale a punţii şi în bulb se află cîţiva nuclei subţiri, numiţi nucleii rafeului. Mulţi neuroni ai acestui nucleu sînt **serotoninergici,** care proiectează spre diencefal, scoarţa cerebrală şi măduva spinării. După cum vom vedea ulterior, serotonina eliberată la nivelul diencefalului şi al scoarţei cerebrale joacă un rol important în producerea somnului natural.

Sistemul talamocortical difuz – rolul lui în atenţie şi căutarea sediului memoriei

Talamusul reprezintă ultimul releu pe traseul tuturor căilor ascendente specifice, cu excepţia olfacţiei. Alături de **sistemul talamocortical specific,** există un alt sistem talamocortical, numit **sistem talamocortical difuz** (sau generalizat). Acesta este format din căile nervoase, discutate anterior, care proiectează din FR mezencefalică, prin releu talamic, în scoarţa cerebrală. Semnalele acestor căi fac multiple relee prin intermediul unor neuroni mici, difuzi, localizaţi cu precădere printre nucleii talamici specifici sau pe suprafaţa externă a talamusului. Mulţi neuroni talamici nespecifici realizează multiple conexiuni cu nucleii talamici specifici şi, de asemenea, proiectează fibre mici spre toate zonele corticale.

Mecanismul activării scoarţei cerebrale prin sistemul talamic difuz. Modul în care acest sistem activează scoarţa cerebrală este complet diferit de modul de activare prin sistemul senzorial specific şi anume:

1 – Stimularea unui nucleu talamic specific, cum ar fi **complexul ventrobazal talamic**, care proiectează specific în scoarţa somestezică, activează scoarţa cerebrală după o latenţă de 1–2 ms, în timp ce prin stimularea sistemului talamic difuz latenţa este de cel puţin 25 ms.

2 – Activarea scoarţei cerebrale prin nucleii specifici dispare în cîteva ms de la terminarea stimulării, în timp ce activarea prin sistemul difuz continuă sub forma unei postdescărcări, care poate dura uneori şi 30 s.

3 – Semnalele nucleilor specifici activează cu precădere stratul IV cortical, iar sistemul difuz activează cu precădere straturile I şi II. Deoarece această stimulare este prelungită, iar straturile I şi II reprezintă zonele multor dendrite ale neuronilor din straturile corticale profunde, se presupune că prin acest mod de stimulare se creează o facilitare prelungită a neuronilor corticali. Atunci cînd scoarţa cerebrală devine facilitată în acest mod, semnalele specifice, care ajung la nivelul scoarţei, pot fi prelucrate mai bine.

4 – Stimularea scoarţei cerebrale, prin sistemul talamic difuz, facilitează o zonă corticală, ce se întinde pe cîţiva cm^2, în timp ce stimularea prin sistemul talamic specific excită scoarţa punctiform.

Deci, sistemul talamocortical difuz controlează gradul general (global) al activităţii corticale. Uneori el poate facilita activitatea numai a anumitor zone corticale. Colateralele desprinse de pe acest sistem controlează, de asemenea, gradul activităţii nucleilor talamici specifici, ganglionilor bazali, hipotalamusului etc.

Mecanismul posibil al atenţiei şi al căutării locului de depozitare a memoriei

Pînă în prezent nu se cunosc în detaliu procesele cerebrale, care stau la baza dirijării atenţiei spre o anumită activitate mintală. Deoarece scoarţa cerebrală constituie zona creierului, care este implicată în cel mai mare grad în perceperea conştientă a mediului înconjurător, rezolvarea mecanismului atenţiei trebuie să ţină seama, în primul rînd, de modul de activare al scoarţei cerebrale. Deoarece sistemul talamocortical difuz are capacitatea de a excita mai mult anumite zone cerebrale, este posibil ca acest sistem să intervină în dirijarea atenţiei.

De asemenea, acest sistem s-ar putea să fie important în căutarea memoriei. S-a observat că anumite leziuni ale talamusului determină **amnezia retrogradă**, adică incapacitatea de a evoca memoria depozitată în creier.

ACTIVITATEA BIOELECTRICĂ CORTICALĂ

Caton (1875) şi Danilevski (1876) au fost primii care au descoperit că scoarţa cerebrală generează electricitate. Studiind fenomenele electrice ale scoarţei cerebrale, se constată prezenţa unor oscilaţii de potenţial, cu caracter permanent, care reprezintă **activitatea electrică spontană**, numită şi activitate de fond sau de repaus. Ea a fost înregistrată prima dată la om de către Berger (1929).

Activitatea electrică corticală se înregistrează prin aplicarea electrozilor de derivare pe tegumentul capului, obţinîndu-se **electroencefalograma** (EEG), sau direct pe scoarţă – **electrocorticograma** (ECoG). Culegerea activităţii electrice direct de pe suprafaţa scoarţei apare cu o amplitudine de circa 10 ori mai mare decît de pe suprafaţa tegumentului.

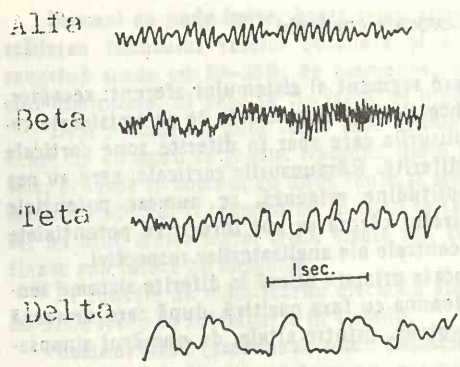


Fig. 161. Diferite tipuri de unde electroencefalografice normale

EEG se caracterizează prin următoarele benzi (ritmuri, unde) de frecvenţă: alfa, beta, teta şi delta (fig. 161).

Undele alfa sînt oscilaţii cu o frecvenţă de 8–13 c/s şi cu o amplitudine de circa 50 mV. Se găsesc pe EEG tuturor persoanelor normale, aflate în stare de veghe, dar în repaus muscular şi senzorial, precum şi în inactivitate psihică. Focarul principal este lobul occipital. În timpul somnului undele alfa dispar, iar în activitate psihică sau prin deschiderea ochilor sînt înlocuite cu unde asincrone de frecvenţă mare, daz de voltaj scăzut.

Undele beta sînt mai rapide – 14–60 c/s şi au o amplitudine de pînă la 25 mV. Se înregistrează cel mai frecvent în regiunile frontale şi parietale. Undele beta apar în activităţi intense ale SNC sau în tensiuni.

Undele teta au o frecvenţă de 4–7 c/s, amplitudine de circa 100 mV şi apar, îndeosebi, la copii în regiunea temporală şi parietală, iar la adulţi în timpul stresului emoţional (dezamăgire, frustrare).

Undele delta cuprind toate undele sub 3,5 c/s, uneori 1 c/2–3 s, şi amplitudine mare (150 mV). Apar în timpul somnului profund, iar la copii şi în afecţiuni organice ale creierului.

Importanţa electroencefalografiei

În afara scopurilor experimentale, EEG se utilizează, în primul rînd, pentru localizarea focarului de epilepsie. EEG poate fi folosită pentru localizarea tumorilor cerebrale sau a altor tipuri de leziuni, cît şi pentru diagnosticarea unor tipuri de anomalii psihice.

În cazul tumorilor extinse, activitatea electrică dintr-un anumit teritoriu al scoarţei cerebrale este blocată. Cel mai frecvent o anume tumoare cerebrală comprimă ţesutul nervos înconjurător, determinînd o excitare anormală a acestui ţesut, care devine sincronizată şi de amplitudine mare.

Folosirea EEG în diagnosticarea anomaliilor psihice nu e prea satisfăcătoare, deoarece tipuri distincte de unde apar în cazuri rare.

EEG poate fi folosită pentru stabilirea profunzimii anesteziei.

Dispariţia activităţii electrice a creierului, determinată electroencefalografic, este considerată în prezent ca un criteriu hotărîtor al stabilirii morţii. Acest criteriu a înlocuit criteriul bazat pe circulaţie, deoarece inima poate fi repusă în activitate chiar după o stopare de durată relativ lungă. Oxigenarea inadecvată a creierului timp de 8–12 minute reduce activitatea electrică a creierului la zero, acest proces fiind ireversibil.

Potenţialele evocate corticale

Dacă se aplică un excitant pe oricare segment al sistemului aferent: receptor, nerv, calea de conducere sau centrul subcortical, putem colecta de pe emisferele cerebrale potenţialele bioelectrice. Răspunsurile care apar în diferite zone corticale au o configuraţie şi o perioadă latentă diferită. Răspunsurile corticale, care au cea mai scurtă perioadă latentă şi o amplitudine evidentă, se numesc **potenţiale evocate primare.** Zonele corticale, la nivelul cărora se pot înregistra potenţialele evocate primare, reprezintă segmentele centrale ale analizatorilor respectivi.

Perioada latentă a potenţialelor evocate primare diferă la diferite sisteme senzoriale. Răspunsurile primare încep totdeauna cu faza pozitivă, după care urmează faza negativă. Mărimea fazei pozitive depinde, printre altele, de numărul sinapselor şi de gradul narcozei.

Potenţialele evocate secundare se caracterizează printr-o perioadă latentă mai mare, ele reprezentînd potenţiale transmise prin căi nespecifice, polisinaptice. Prezintă o variabilitate mai mare. Unele încep cu faza pozitivă, altele cu faza negativă. Pot fi culese atît în zona de proiecţie primară, cît şi în alte zone corticale.

În prezent se acordă o mare importanţă răspunsurilor secundare, deoarece se consideră că apariţia lor reflectă diferite etape de prelucrare a informaţiei senzoriale. Cunoscînd timpul apariţiei potenţialului evocat secundar şi zonele corticale unde apare, putem să ne formăm o imagine cu privire la zonele corticale şi ordinea lor de intervenţie în prelucrarea informaţiei senzoriale şi elaborarea comenzilor motorii.

SOMNUL

Somnul poate fi definit ca o stare de inconştienţă, din care subiectul poate fi trezit prin stimuli senzoriali sau de altă natură. Posibilitatea de revenire imediată din această stare, reprezintă criteriul fundamental care diferenţiază somnul de altă stare de pierdere a reactivităţii, cum ar fi coma, hipnoza, narcoza etc. Somnul fiziologic constituie un bioritm, de origine endogenă, peste care se suprapune influenţa factorilor exogeni, legaţi în special de alternanţa zi – noapte. Somnul ocupă circa 1/3 din viaţa noastră.

Tipuri diferite de somn

În decursul unei nopţi subiectul trece prin 2 tipuri diferite de somn, care alternează între ele. Aceste tipuri se numesc: 1 – somn cu unde lente, deoarece în acest tip de somn undele cerebrale sînt foarte rare şi, respectiv, 2 – somn REM (REM de la rapid eyes movements – mişcări rapide ale ochilor), deoarece în acest tip de somn, cu toate că subiectul este adormit, ochii execută mişcări rapide.

Majoritatea somnului, în decursul fiecărei nopţi, este de tipul undelor lente. Acesta este un somn profund, odihnitor, pe care subiectul îl trăieşte în timpul primei ore de somn, după ce a stat multe ore în stare de veghe. Somnul REM apare periodic şi ocupă circa 25% din timpul de somn al unui adult. El se repetă, de regulă, la fiecare 90 minute. Acest tip de somn nu este atît de odihnitor şi, de regulă, este asociat cu vise.

Somnul cu unde lente. Acest somn este foarte odihnitor şi este acompaniat cu scăderea tonusului vaselor cutanate şi a multor funcţii vegetative. Presiunea sangvină scade cu 10–30%; de asemenea, rata respiratorie şi metabolismul bazal sînt diminuate. El pare să fie legat de procese restaurative, în general anabolice.

Deşi somnul cu unde lente este denumit frecvent **„somn fără vise"**, totuşi în acest tip de somn se produc frecvent visele şi chiar coşmaruri. Diferenţa dintre visele, produse în somnul cu unde lente şi somnul REM constă în aceea că visele din somnul REM pot fi reamintite, în timp ce visele din somnul cu unde lente, de regulă, nu sînt memorizate. Deci, visele din timpul somnului cu unde lente nu sînt fixate sub formă de memorie.

În funcţie de modificările electrice ale EEG şi ale comportamentului, somnul cu unde lente se subîmparte în 4 stadii.

Somnul REM (paradoxal; somn desincronizat). În decursul unei nopţi, apar în medie la fiecare 90 minute de somn, perioade de somn REM, care durează 5–30 de minute. Cînd subiectul este foarte obosit, durata fiecărui episod de somn REM este foarte scurt sau poate fi chiar absent. Pe măsură ce subiectul devine tot mai odihnit, durata fiecărei perioade de somn REM se măreşte.

Somnul REM prezintă cîteva caracteristici importante:

1 – De regulă, el este acompaniat de vise.

2 – Subiectul poate fi trezit din somn mai greu, comparativ cu trezirea din somnul cu unde lente, iar dimineaţa trezirea se face, de regulă, în perioada somnului REM.

3 – Tonusul muscular este foarte diminuat, ceea ce indică o inhibare puternică a proiecţiei reticulospinale.

4 – Respiraţia şi frecvenţa cardiacă devin neregulate, indiciu ce caracterizează starea de vis.

5 – Cu toate că muşchii periferici sînt inhibaţi, au loc cîteva mişcări musculare neregulate, printre care şi mişcările rapide ale ochilor, de unde a provenit şi denumirea de somn REM.

6 – Electroencefalograma arată un traseu desincronizat de unde beta, asemănător celui care apare în perioada stării de veghe, de unde şi numele de **somn desincronizat.** Numele de **somn paradoxal,** care se acordă uneori acestui tip de somn, provine de la faptul că reprezintă un **paradox** că subiectul se află încă în starea de somn, cu toate că activitatea cerebrală este mare.

În concluzie, somnul REM este un tip de somn, în care creierul este pe deplin activ. Totuşi, activitatea cerebrală nu este canalizată adecvat, nu permite subiectului să devină conştient de ceea ce se întîmplă, cum are loc aceasta în perioada stării de veghe.

Teoriile de bază ale somnului

Teoria activă a somnului. Se consideră că în perioada stării de veghe SRAA şi alte zone ale creierului se inactivează treptat, datorită obosellii, ceea ce ar cauza somnul. Aceasta a fost denumită **teoria somnului pasiv.** După cum s-a arătat mai înainte, secţiunea mediopontină a trunchiului cerebral induce o stare de veghe continuă. Aceasta sugerează existenţa unor centri situaţi sub nivelul secţiunii, care produc somn printr-un mecanism activ, inhibînd alte zone cerebrale. Acest fenomen se numeşte **teoria somnului ca proces activ.**

Centrii nervoşi, mediatorii şi mecanismele care induc somn

Excitarea anumitor zone encefalice poate produce un tip de somn cu proprietăţi asemănătoare somnului natural. Redăm mai jos unele din aceste structuri.

1 – Cea mai eficace zonă nervoasă, care produce un somn aproape natural, este reprezentată de **nucleii rafeului** din porţiunea inferioară a punţii şi a bulbului. Fibrele acestor nuclei proiectează difuz în FR, talamus şi neocortex, hipotalamus şi majoritatea zonelor sistemului limbic. De asemenea, proiectează descendent spre coarnele posterioare ale măduvei spinării, unde pot inhiba semnalele algice. Aceste fibre secretă **serotonină**, din care cauză se consideră că ea reprezintă cel mai important mediator implicat în producerea somnului.

2 – Stimularea unor zone din **nucleul tractului solitar** (NTS), care reprezintă un nucleu senzitiv bulbopontin al semnalelor transmise prin nervii IX şi X, provoacă, de asemenea, somn. Totuşi, după leziunea n. rafeului, acest efect nu se produce, fapt ce sugerează că efectul NTS se exercită prin stimularea acestor nuclei.

3 – Stimularea altor zone diencefalice şi din porţiunea inferioară a trunchiului cerebral poate facilita instalarea somnului. În cadrul acestor zone intră: 1 – porţiunea rostrală a hipotalamusului, îndeosebi **aria suprachiasmatică** şi 2 – unele zone din **nucleii talamici nespecifici** (intralaminari).

Efectul lezării centrilor somnului. Leziunile discrete ale nucleilor rafeului median provoacă un mare grad de veghe, lucru ce se întîmplă şi în cazul leziunilor bilaterale ale zonei mediorostrale suprachiasmatice din hipotalamusul anterior. Într-adevăr, leziunile hipotalamusului anterior pot cauza o intensă stare de veghe, ce produce moartea animalului prin epuizare.

Alţi mediatori posibili implicaţi în apariţia somnului

S-a constatat că lichidul cefalorahidian (LCR) şi sîngele animalelor, care au stat cîteva zile în starea de veghe, conţine o substanţă (sau substanţe) care, injectată în sistemul ventricular al unui animal, provoacă instalarea somnului. Una din aceste substanţe este un **polipeptid** cu greutate moleculară sub 500. Cînd se injectează, de la un donator, LCR ce conţine această substanţă, în ventriculul 3 al unui primitor se instalează într-un interval de cîteva minute un somn aproape natural.

O altă substanţă, cu un efect similar, este un **nonapeptid**, izolat din sîngele animalelor care dorm. Un al treilea factor, diferit de celelalte două substanţe, a fost izolat din trunchiul cerebral al animalelor, menţinute cîteva zile în stare de veghe. Deci, este posibil ca în timpul unei stări de veghe prelungită, să aibă loc o acumulare progresivă, în trunchiul cerebral sau în LCR, a unui factor care să determine instalarea somnului.

S-a constatat că unele peptide (**muramila**) stimulează activitatea **macrofagilor**, ce eliberează substanţe cu acţiune bactericidă şi somniferă. Aceeaşi acţiune asupra macrofagilor manifestă şi serotonina. Karnovski consideră că ambii compuşi manifestă acţiune somniferă prin activarea **sistemului imunologic**. Dacă presupunerea este corectă, atunci putem înţelege de ce în bolile infecţioase durata somnului creşte.

Cauzele posibile ale somnului REM

Cum se produce înlocuirea somnului cu unde lente cu somn REM nu este încă determinat. Totuşi, s-a constatat că leziunile bilaterale ale **locus ceruleus** reduc somnul REM, iar dacă leziunea include şi alte arii adiacente ale trunchiului cerebral, somnul REM poate să dispară complet. De aici s-a conchis că **noradrenalina**, eliberată în urma stimulării zonei locus ceruleus, poate activa multe zone ale creierului. Aceasta intensifică activitatea anumitor zone cerebrale, care se produce în timpul somnului REM, dar semnalele excitatorii nu sînt canalizate adecvat, ca să provoace o stare de conştienţă caracteristică stării de veghe.

Ritmul somn–veghe

Probabil că ciclul somn–veghe este cauzat de un **oscilator intrinsec** („ceas biologic"), care oscilează între centrii somnului şi ariile SRAA, care produc starea de veghe. Ceasurile endogene au o **localizare hipotalamică**, probabil suprachiasmatică, dar un rol important în determinismul bioritmicităţii îi revine glandei pineale (v. Sistemul endocrin). Se pare că ritmul diferitelor funcţii este controlat de „ceasuri" diferite (Hefco, Rotinberg).

Totuşi, există multe argumente de a considera că un rol important în controlul ritmului somn–veghe îl au semnalele feedback care se stabilesc între FR, scoarţa cerebrală şi receptorii periferici (fig. 162).

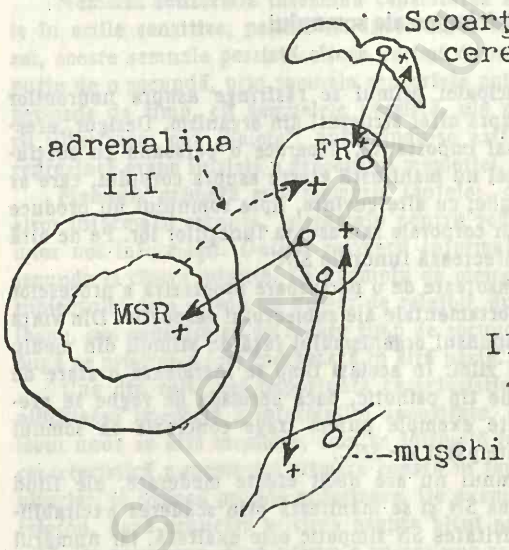


Fig. 162. Mecanismul feedback al stării de somn şi veghe. I – feedback-ul pozitiv dintre FR şi scoarţa cerebrală; II – feedback-ul dintre FR şi actele motorii; III – feedback-ul dintre FR şi medulosuprarenală (MSR)

Dovezi în sprijinul acestei concepţii sînt furnizate de faptul că semnalele senzoriale, care acţionează asupra SRA, pot readuce o persoană adormită la starea de veghe. De asemenea, stimularea scoarţei cerebrale intensifică activitatea SRAA.

Deci, un mecanism plauzibil, care controlează bioritmul somn–veghe, ar fi următorul: cînd centrii somnului nu sînt stimulaţi, SRAA devine spontan activ. Acti-

varea FR excită atît scoarţa cerebrală, cît şi sistemul nervos periferic. Ca urmare a activării scoarţei cerebrale şi a SN periferic, din aceste zone pleacă semnale feedback, care intensifică activitatea FR, care va excita şi mai puternic scoarţa cerebrală. În acest mod, odată ce starea de veghe a început, ea are o tendinţă naturală de a se autoîntreţine.

Totuşi, după o perioadă lungă de veghe, neuronii din cadrul sistemului feedback obosesc într-un grad oarecare, iar alţi factori activează centrii somnului. Ca urmare, circuitele feedback dintre FR şi scoarţa cerebrală şi FR şi periferie diminuează, iar efectele inhibitorii ale centrilor somnului şi inhibiţia prin unele substanţe chimice, ce induc somn, se fac tot mai mult simţite, fapt ce va duce la tranziţia rapidă de la starea de veghe la starea de somn.

Trecerea la starea de veghe poate fi explicată, avîndu-se în vedere că după un număr de ore de somn, neuronii excitatori din cadrul SRAA devin treptat tot mai excitabili, iar neuronii inhibitori devin mai puţin excitabili, presupunînd un nou ciclu de veghe.

Această teorie poate explica trecerea rapidă de la starea de veghe la starea de somn şi invers. De asemenea, ea poate explica reacţia de trezire, cauzată de factorii externi; insomnia în cazul în care mintea unei persoane este preocupată de un proces de gîndire (feedback-ul corticoreticulat); starea de veghe întreţinută de activitatea musculară (feedback-ul dintre FR şi periferia corpului) şi multe alte situaţii, care afectează starea de veghe şi de somn a unui subiect.

Efectele fiziologice ale somnului

Somnul are două efecte principale: primul se răsfrînge asupra neuronilor înşişi, iar al doilea se repercută asupra altor structuri din organism. Desigur, efectele asupra neuronilor sînt cele mai importante, deoarece o persoană cu secţiunea măduvei spinării la nivel cervical nu manifestă efecte asupra corpului, care ar putea fi atribuite ciclului somn–veghe; cu alte cuvinte, lipsa somnului nu produce modificări profunde asupra organelor corporale sau asupra funcţiilor lor. Pe de altă parte, lipsa somnului cu siguranţă afectează funcţiile SNC.

Starea de veghe prelungită se însoţeşte de o perturbare progresivă a proceselor de atenţie şi a manifestărilor comportamentale ale subiectului respectiv. Din viaţa de toate zilele este cunoscut că răspunsul organismului faţă de stimuli din mediu devine tot mai greoi către sfîrşitul zilei. În acelaşi timp se instalează o stare de iritabilitate sau chiar manifestări de tip psihotic, dacă perioada de veghe se prelungeşte mai mult timp. Din aceste exemple putem trage concluzia că somnul restabileşte „echilibrul" între diferite părţi ale SNC.

Asupra funcţiilor somatice somnul nu are decît efecte moderate, ele fiind rezultatul modificărilor în activitatea SN şi se manifestă prin scăderea excitabilităţii. În timpul stării de veghe, activitatea SN simpatic este exaltată, iar numărul semnalelor nervoase destinate musculaturii somatice este crescut în vederea intensificării tonusului musculaturii somatice. Invers, în timpul somnului activitatea simpatică diminuează, iar activitatea parasimpatică uneori se intensifică. Ca urmare, presiunea arterială, frecvenţa cardiacă scad; vasele cutanate se dilată, activitatea tractului gastrointestinal creşte uneori, iar muşchii intră într-o stare relaxată. În acelaşi timp metabolismul bazal scade cu 10–30%.

Memoria reprezintă capacitatea SN de fixare, conservare, recunoaştere şi evocare a experienţei umane. Deşi nu se cunoaşte în detaliu natura memoriei, sînt cunoscute totuşi unele procese psihologice şi nervoase, care duc la formarea memoriei.

Între memorie şi învăţare este greu de stabilit o separaţie netă, fiind actualmente unanim acceptat că memoria este o trăsătură esenţială a oricărui proces de învăţare. Învăţarea ca şi memoria sînt întotdeauna bazate pe un aflux de informaţii, care vin în contact cu mecanismele de învăţare şi memorizare. Cu toată interdependenţa lor reciprocă, între cele 2 procese nu se poate pune un semn de egalitate, deoarece învăţarea este o activitate complexă, în care sînt implicate, în afara memoriei, şi alte procese cerebrale, învăţarea fiind un proces formativ, în timp ce memoria este un proces prin excelenţă de cunoaştere. După cum arată Eccles, învăţarea reprezintă în esenţă un proces de **conservare**, iar memoria reprezintă în special un proces de **evocare** din zonele de conservare.

Există diverse grade de memorie. Unele care durează secunde, iar altele ore, zile, luni sau ani. Este posibil ca toate aceste tipuri de memorie să fie cauzate de acelaşi mecanism, ajuns la diverse grade de realizare. Totuşi, nu este exclusă nici posibilitatea existenţei mecanismelor diferite ale memoriei.

Majoritatea fiziologilor clasifică memoria în 2–4 tipuri diferite. În cele ce urmează, vom utiliza următoarea clasificare: 1 – **memoria senzorială**; 2 – **memoria primară** şi 3 – **memoria secundară**.

Memoria senzorială înseamnă capacitatea SN de a reţine semnalele senzoriale în ariile senzitive, pentru un interval de timp foarte scurt. În vederea analizei, aceste semnale persistă cîteva sutimi de ms, după care sînt înlocuite, în mai puţin de o secundă, prin semnale senzoriale noi. Totuşi, în decursul acestei scurte perioade de timp, cît semnalele persistă, ele pot fi folosite în vederea prelucrării ulterioare; pot „baleia", extragîndu-se astfel **trăsăturile importante**. Aceasta reprezintă etapa iniţială a procesului memoriei.

Memoria primară este memoria faptelor, cuvintelor, numerelor, literelor sau altor informaţii recente, engramate pentru scurt timp şi uitate odată cu apariţia unor noi informaţii. Durata reţinerii informaţiei respective variază de la cîteva secunde la cîteva minute. Ca exemplu de memorie primară poate servi capacitatea subiectului de a reţine un număr de telefon, după ce l-a privit într-o carte de telefoane, sau capacitatea de redare timp de secunde sau minute a unor scene vizuale, după ce privirea a fost îndreptată în altă parte.

Una din cele mai importante caracteristici ale memoriei primare este **disponibilitatea imediată** a informaţiei depozitate, încît subiectul nu trebuie să caute locul unde se află memoria, cum se întîmplă în cazul memoriei secundare. O altă caracteristică a memoriei primare constă în faptul că **informaţiile noi**, care sosesc ulterior, le **dislocă pe cele anterioare**. De exemplu, după ce am privit un număr de telefon, dacă aruncăm privirea asupra altui număr, primul număr, de regulă, se uită. De asemenea, dacă privim o succesiune rapidă de scene vizuale, ultima scenă, de regulă, rămîne mai proeminentă în memoria primară.

Memoria secundară reprezintă stocarea informaţiei, care poate fi reamintită (evocată) după ore, zile, luni sau ani din momentul engramării ei. Specific acestui tip de memorie este faptul că informaţia **se fixează în funcţie de semnificaţia** ei, iar **evocarea** se face mai lent, după un timp de căutare (sec. sau min.) printre numărul mare de informaţii stocate.

Memoria de scurtă durată şi memoria de lungă durată. Deseori memoria (M) este subîmpărţită în M. de scurtă durată şi M. de lungă durată. Totuşi, folosirea acestor termeni este arbitrară. Psihologii, de regulă, înţeleg prin M. de scurtă durată memoria primară, iar M. de lungă durată ar fi identică cu M. secundară. Totuşi, mulţi fiziologi şi clinicieni includ în M. de scurtă durată şi etapele timpurii ale M. secundare, care durează cîteva zile, o săptămînă sau mai mult, iar M. de lungă durată ar cuprinde M. evocată după săptămîni, luni sau ani.

BAZELE FIZIOLOGICE ALE MEMORIEI

În ciuda succeselor înregistrate în domeniul neurofiziologiei, în prezent nu putem explica satisfăcător una din cele mai importante funcţii ale creierului, capacitatea de memorare. Prezentăm mai jos unele teorii, care caută să explice mecanismul memoriei.

Mecanismele posibile ale memoriei primare

Memoria primară necesită un mecanism nervos, capabil de a reţine un semnal informaţional specific timp de cîteva secunde, un minut sau chiar ceva mai mult. În cadrul acestor mecanisme intră următoarele:

1 – **Teoria circuitului reverberant.** Dacă se aplică pe suprafaţa scoarţei cerebrale un curent tetanizant adecvat, aria excitată continuă să emită biopotenţiale o scurtă perioadă de timp şi după întreruperea excitantului. Se consideră că acest efect se datorează circuitelor reverberante, care se închid la nivelul scoarţei cerebrale sau între scoarţa cerebrală, talamus sau alte arii subcorticale.

Se consideră că şi în condiţii normale semnalul senzorial, care ajunge la nivelul scoarţei cerebrale, poate declanşa un circuit reverberant, care ar putea reprezenta baza memoriei primare. Odată cu obosirea circuitului reverberant, sau cînd semnalele noi interferă cu reverberaţia, memoria primară se stinge.

O dovadă în sprijinul acestei teorii constituie faptul că orice factor, care blochează brusc funcţia cerebrală, cum ar fi traumatismele craniene producătoare de stări comatoase, şocul electric sau anestezia determină stingerea memoriei primare. După trecerea şocului, memoria nu va putea fi evocată, cu excepţia cazului în care o parte din această memorie a fost deja stocată sub formă de memorie secundară.

2 – **Teoria potenţării posttetanice.** S-a constatat că stimularea tetanică, timp de cîteva secunde, a sinapselor din diverse zone ale SN, inclusiv de la nivelul motoneuronilor medulari (deci, nu numai a celor corticali), determină o creştere a excitabilităţii lor, care poate dura de la cîteva secunde la cîteva ore. Dacă se stimulează din nou sinapsa în perioada excitabilităţii crescute, neuronul răspunde mai viguros, un fenomen numit **potenţarea posttetanică.**

Acest fenomen, cu siguranţă, reprezintă un tip de memorie, care depinde de modificarea excitabilităţii sinapsei şi care ar putea reprezenta baza memoriei primare. Potenţarea posttetanică este produsă de acumularea excesivă a ionilor de calciu de la nivelul terminaţiei presinaptice, care ar intensifica eliberarea neuromediatorului.

Mecanismul memoriei secundare

Memoria secundară nu depinde de funcţionarea continuă a anumitor circuite electrice de la nivelul SN, deoarece ea persistă şi după inactivarea totală a creierului. De exemplu, după inactivarea totală a creierului prin refrigerare, anestezie generală, hipoxie, memoria, întipărită anterior acestor evenimente, nu dispare după ce creierul îşi reia funcţiile. Deci, memoria secundară trebuie să fie cauzată de anumite modificări fizice sau chimice ale sinapselor. Prezentăm mai jos cîteva teorii, care cearcă să explice mecanismul memoriei secundare.

1 – **Modificări anatomice ale sinapselor.**

În urmă cu aproape un secol, R. Cajal a observat că, la nivelul scoarţei cerebrale, numărul terminaţiilor presinaptice, care se termină pe corpul sau dendritele neuronului postsinaptic, creşte odată cu vîrsta. De asemenea, fiziologii au observat că inactivitatea unor zone corticale determină subţierea zonei respective; de exemplu, subţierea zonei vizuale primare după pierderea vederii. Din contra, activitatea mai intensă a anumitor zone corticale poate cauza o îngroşare excesivă a zonei respective. În sfîrşit unii neuroanatomişti au observat electronmicroscopic modificări ale terminaţiilor presinaptice, la sinapsele supuse unor activităţi intense, prelungite.

Toate aceste observaţii au dus la presupunerea că fixarea memoriei rezultă ca urmare a modificărilor anatomice ale sinapselor: modificări ale numărului terminaţiilor presinaptice, ale dimensiunilor lor sau dimensiunilor şi conductibilităţii dendritelor (terminaţii postsinaptice). Aceste modificări anatomice pot cauza modificări permanente sau semipermanente ale gradului de facilitare ale anumitor circuite nervoase, permiţînd trecerea semnalelor cu atît mai uşor, cu cît engrama memoriei este mai des folosită. Aceasta ar putea explica tendinţa memoriei de a deveni tot mai bine fixată, cu cît ea va fi mai des evocată sau cu cît subiectul va repeta mai des experienţa senzorială, care a dus la formarea engramei memoriei respective.

2 – **Modificări fizice sau chimice ale terminaţiei presinaptice sau ale membranei postsinaptice.**

Cercetările efectuate pe melcul Aplysia (Kandel şi col.) au descoperit cîteva mecanisme ale memoriei, care constau în modificări fizice sau chimice de la nivelul butonului terminal sau ale întregului neuron presinaptic. Unul din aceste mecanisme (fig. 163) funcţionează în felul următor: în această figură există 2 terminaţii presinaptice, din care una provine de la un neuron senzitiv primar, numită **terminaţie senzitivă,** care sinapsează cu un neuron secundar, ce urmează a fi excitat. O altă terminaţie presinaptică, denumită **terminaţie facilitatorie,** este localizată pe suprafaţa terminaţiei senzitive. Cînd se excită separat terminaţia senzitivă, impulsurile se transmit iniţial foarte intens, după care diminuează treptat pînă cînd, în cele din urmă, se sting. Acest fenomen se numeşte **habituare** (obişnuinţă). El reprezintă un tip de memorie, care determină ca circuitele neuronale să nu mai reacţioneze la evenimentele reluate, dar care sînt nesemnificative.

Din contra, dacă concomitent cu stimularea terminaţiei senzitive se stimulează şi terminaţia facilitatorie prin stimuli nocivi, atunci transmiterea semnalelor în loc să slăbească,se intensifică; rămîne facilitată timp de ore, zile, săptămîni, chiar şi în lipsa stimulării ulterioare a terminaţiei facilitatorii. Deci, stimulul nociv determină o facilitare a engramei memoriei, ce durează zile sau săptămîni. Este

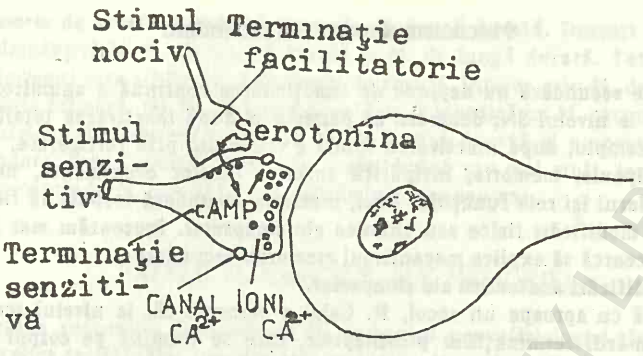


Fig. 163. Un sistem de memorie descoperit la melcul Aplysia (Guyton)

foarte important faptul că în vederea instalării habituării sau a facilitării, este necesară repetarea doar a cîtorva potenţiale de acţiune; dacă habituarea s-a instalat, sinapsele pot deveni foarte rapid facilitate prin aplicarea doar a cîtorva stimuli nocivi.

La nivel molecular, efectul habituării apare ca urmare a închiderii treptate a canalelor de Ca^{2+} de la nivelul butonului terminal. Ca urmare, potenţialul de acţiune, care ajunge la nivelul terminaţiei presinaptice, determină o difuzie mai redusă a ionului de Ca^{2+} în butonul terminal, fapt ce diminuează eliberarea mediatorului, deoarece pătrunderea calciului reprezintă stimulul, ce determină eliberarea mediatorului.

În cazul facilitării, se pare că la nivel molecular au loc următoarele mecanisme:

1 – Stimularea concomitentă a neuronului facilitator determină eliberarea serotoninei din terminaţia facilitatorie.

2 – Serotonina acţionează asupra **receptorilor serotoninei** din membrana terminaţiei senzitive, activînd **adenilatciclaza.** Aceasta catalizează formarea AMP_c în terminaţia senzitivă.

3 – AMP_c activează o **proteinkinază,** care se pare că determină fosforilarea suprafeţei **canalelor de K^+** din membrana terminaţiei senzitive. Prin fosforilare se blochează conductanţa canalelor pentru K^+. Acest blocaj al canalelor de K^+ poate persista zile sau chiar săptămîni.

4 – Lipsa conductanţei pentru K^+ prelungeşte durata potenţialului de acţiune de la nivelul terminaţiei presinaptice, deoarece efluxul K^+ din butonul terminal reprezintă mecanismul normal al revenirii (repolarizării) potenţialului de acţiune.

5 – Potenţialul de acţiune prelungit menţine canalele de calciu activate un timp mai îndelungat, fapt ce permite intrarea unei mari cantităţi de Ca^{2+} în terminaţia senzitivă. Ionii de calciu determină o intensificare a eliberării mediatorului chimic, facilitînd intens transmiterea sinaptică. În felul acesta, pe o cale foarte ocolită, efectul combinat al stimulării concomitente a neuronului facilitator şi a neuronului senzitiv produce la nivelul terminaţiei senzitive o modificare de durată, care generează o engramă a memoriei de lungă durată.

Cercetările recente efectuate de Byrne pe Aplysia au arătat că stimulii din 2 surse diferite, care acţionează asupra aceluiaşi neuron senzitiv, pot, în anumite

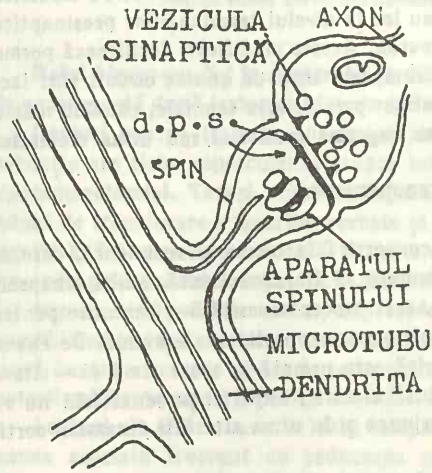


Fig. 164. Contractul sinaptic dintre un axon şi un spin dendritic. Se observă densităţile postsinaptice (d. p. s) (Gray)

condiţii, determină modificări de lungă durată ale proprietăţilor membranei întregului neuron senzitiv, care pot mări excitabilitatea neuronului timp de multe minute. Aceasta ar putea reprezenta un alt mecanism posibil al memoriei primare sau secundare.

La mamifere, în zona hipocampului, potenţarea de lungă durată, care morfologic se manifestă printr-o hipertrofie a spinilor dendritici cu 30–40%, se pare că e determinată şi de modificări ale structurii postsinaptice, care se produc în felul următor: 1 – depolarizarea în urma stimulării sinaptice intensifică influxul de calciu în interiorul spinilor sinaptici activaţi; 2 – calciul activează calmodulina; 3 – complexul Ca^{2+} – calmodulina acţionează ca mesager secund, intensificînd proteinosinteza, care determină creşterea numărului de receptori de la nivelul densităţilor postsinaptice (fig. 164).

Ipoteza atotcuprinzătoare a potenţării de lungă durată

După cum s-a arătat mai sus, există date demne de a fi luate în seamă, care susţin că potenţarea de lungă durată (PLD) este parţial dependentă de procese postsinaptice. Prezentăm mai jos o ipoteză atotcuprinzătoare, care recunoaşte prioritatea **originii postsinaptice** a PLD, dar care ia în considerare şi efectul presinaptic, ca, de exemplu, cel de intensificare a eliberării mediatorului.

Sinapsele spinilor dendritice nu reprezintă numai un simplu loc al transmiterii chimice, în sensul eliberării mediatorului chimic, care în urma combinării cu receptorii membranari generează PPSE. La acest nivel se exercită şi efecte trofice, încă incomplet lămurite. De exemplu, la nivelul postsinaptic are loc secreţia unor polipeptide specifice (**retrofine**), care sînt captate presinaptic şi transportate retrograd la nivelul somei neuronului presinaptic, unde exercită efecte trofice necesare. Lipsa acestui transport, ca în urma secţionării axonului, poate duce la moartea celulei. Un exemplu de retrofină, în cazul celulei ganglionare simpatice, este dat de **factorul de creştere nervoasă** (Levi–Montalcini şi col.), dar se cunosc şi alte retrofine.

Desigur, peste fanta sinaptică are loc o scurgere enormă a informaţiei. Se poate presupune că în timpul PLD, odată cu transformarea densităţilor postsinaptice, care dau naştere unui număr mai mare de receptori pentru mediatori (glutamatul în cazul hipocampului), pot apare influenţe suplimentare asupra terminaţiei presinaptice, care vor mări probabilitatea eliberării cuantice a mediatorului. În felul acesta, deşi PLD ar putea iniţial reprezenta un proces postsinaptic, ea ar putea fi şi o consecinţă secundară a modificărilor presinaptice.

În concluzie, teoriile care explică memoria secundară pun accent pe modificările anatomice, fizice sau chimice, care au loc la nivelul terminațiilor presinaptice, postsinaptice sau la nivelul întregului neuron. Aceste modificări facilitează permanent transmiterea sinaptică. Dacă toate sinapsele dintr-un anume circuit sînt facilitate, acest circuit poate fi ulterior reexcitat prin diverse semnale, cauzînd memoria. Întregul circuit facilitat se numește **engrama memoriei** sau **urma memoriei.**

Consolidarea memoriei

Pentru ca memoria primară să fie convertită în memorie secundară, care să poată fi evocată după multe zile, ea trebuie să fie **consolidată**, adică sinapsele trebuie să devină permanent facilitate. Acest proces necesită 5–10 minute pentru o consolidare minimă și o oră sau mai mult pentru consolidarea maximă. De exemplu, dacă o experiență senzorială puternică este urmată la scurt timp (1 – cîteva minute) de o convulsie a creierului, indusă electric, experiența senzorială nu va putea fi amintită. La același rezultat se ajunge și în urma alterării dinamicii corticale prin șoc, anestezie profundă etc.

Pe de altă parte, dacă se aplică șocul electric după 5–10 minute de la acțiunea experienței senzoriale, cel puțin o parte din informație se va fixa sub forma memoriei secundare. Dacă șocul se aplică după o oră, memoria va deveni complet consolidată.

Procesul consolidării și timpul necesar acestui proces se pare că se datorează fenomenului de **repetare** a memoriei primare.

Rolul repetiției în transferul memoriei primare în memorie secundară. Repetarea treptată a aceleași informații accelerează și potențează gradul de transformare al memoriei primare în memorie secundară, deci, accelerează și potențează procesul de consolidare. Creierul are tendința naturală de a repeta informațiile noi, îndeosebi informațiile care atrag atenția. Deci, odată cu trecerea timpului, caracteristicile importante ale experienței senzoriale devin treptat tot mai bine fixate sub formă de memorie secundară. În acest mod ne putem explica de ce o persoană reține mai bine o cantitate redusă de informație, care a fost bine aprofundată, comparativ cu o cantitate mare de informație studiată superficial.

Codificarea memoriei în timpul procesului de consolidare

Una din cele mai importante trăsături ale procesului consolidării constă în aceea că memoria, care urmează a fi depozitată sub formă de memorie secundară, este codificată inițial în diverse clase de informații. În decursul acestui proces, sînt evocate informațiile similare din locurile lor de stocare, care vor fi folosite la prelucrarea informațiilor noi. Informațiile noi și vechi sînt comparate între ele pentru a se stabili asemănările și diferențele dintre ele, iar depozitarea (fixarea) informației se face prin aceste asemănări și diferențe, și nu prin depozitarea informației sub formă neprelucrată. În felul acesta, noua memorie nu este depozitată în creier la întîmplare, ci sub forma unui **metacircuit**, care este în legătură directă cu alte memorii de același tip. Acest mod de depozitare va facilita găsirea locului unde e depozitată memoria, știut fiind că se reamintește mai ușor o informație relativ nouă, corelînd-o cu o informație mai veche și mai bine consolidată.

Rolul hipocampului în repetarea, codificarea şi consolidarea memoriei – amnezia anterogradă după leziunea hipocampului.

Deseori pentru tratarea epilepsiei, se practică hipocampectomia. Această intervenţie are slabe repercusiuni asupra informaţiilor depozitate în creier anterior hipocampectomiei. Totuşi, după extirpare, subiecţii prezintă o capacitate foarte redusă de transferare a tipurilor verbale şi simbolice de memorie primară (memorie cognitivă) în memorie secundară. Cu alte cuvinte, ei nu au capacitatea de a efectua operaţiile necesare depozitării memoriei secundare, ca: extragerea informaţiilor importante; codificarea lor, repetarea şi consolidarea în memoria de lungă durată. Deci, aceşti subiecţi sînt incapabili de a stabili noi engrame de memorii de lungă durată a acestor tipuri de informaţii (vom vedea că dobîndirea deprinderilor motorii calificate este păstrată). Aceasta se numeşte **amnezia anterogradă.**

Leziuni ale altor zone din lobul temporal, deci nu a hipocampului, sînt de asemenea asociate frecvent cu reducerea capacităţii de a depozita noi memorii. Aceasta s-ar putea datora: 1 – conexiunilor posibile ale acestor zone temporale cu hipocampul, fapt ce face imposibilă consolidarea memoriei sau 2 – aria Wernicke, care reprezintă locul major al operaţiilor intelectuale, este localizată în lobul temporal; leziunile, care afectează aria Wernicke, pot diminua capacitatea de memorare, deoarece memoria care urmează a fi consolidată necesită să fie analizată în aşa fel, încît să poată fi depozitată ca un metacircuit al altei memorii de acelaşi tip.

Amnezia retrogradă. Amnezia retrogradă înseamnă incapacitatea de a evoca memoria faptelor petrecute în trecut, deci, din locul de depozitare sub formă de memorie de lungă durată, deşi engrama memoriei se află depozitată în creier. Cînd se produce amnezia retrogradă, sînt afectate mai intens engramele evenimentelor relativ recente, comparativ cu evenimentele petrecute mai demult (1–3 ani în urmă). Cauza acestei diferenţe constă, probabil, în faptul că memoria evenimentelor petrecute cu mult timp în urmă a fost repetată de multe ori, încît elementele acestei memorii au fost depozitate în zone largi (întinse) ale creierului.

La unii subiecţi cu leziuni ale hipocampului, paralel cu amnezia anterogradă, are loc şi un grad de amnezie retrogradă, moment ce sugerează că aceste 2 tipuri de amnezii sînt cel puţin parţial legate între ele. Totuşi, leziuni ale unor zone talamice pot produce numai amnezii retrograde specifice, fără a fi însoţite de amnezie anterogradă. Aceasta s-ar putea explica, probabil, prin faptul că talamusul joacă un rol important în depistarea locului unde se află o anume engramă a memoriei, după care ea să poată fi „citită". Cu alte cuvinte, procesul memoriei presupune nu numai conservarea memoriei (care nu se produce la nivelul hipocampului, ci în zone corticale întinse), ci şi capacitatea de a fi căutată şi găsită ulterior, în vederea evocării ei.

Cum vom vedea ulterior, subiecţii cu leziuni ale lobului temporal sau ale hipocampului nu prezintă, de regulă, dificultăţi în învăţarea unor deprinderi, care nu implică tipul verbal sau simbolic de inteligenţă. De exemplu, aceşti subiecţi pot învăţa foarte bine activităţile motorii care se cer în tîmplărie sau alte deprinderi îndemînatice.

După cum se observă în fig. 165, **ariile asociative senzoriale** joacă în acest proces un rol de bază, fiind plasate pe căile aferente ale hipocampului şi cortexului frontal. În felul acesta scoarţa frontală primeşte din sistemul limbic o aferenţă „selecţionată". De subliniat rolul dominant, care se acordă hipocampului în cadrul a 2 circuite limbice. Unul din aceste circuite este reprezentat de bucla lui Papez: hipocamp →fornix →corpii mamilari →fasciculul Vicq d'Azyr →nucleul anterior talamic →girusul cingulat →parahipocamp →hipocamp (fig. 165, 166). Cel de al doilea circuit prezintă un interes special, deoarece el leagă zonele asociative parietale şi temporale, prin hipocamp, de lobul prefrontal. Se consideră că sinapsele circuitului, în care este implicat sistemul limbic, sînt esenţiale pentru formarea memoriei de lungă durată, în timp ce restul sinapselor sînt esenţiale pentru prelucrarea informaţiei şi pentru evocare.

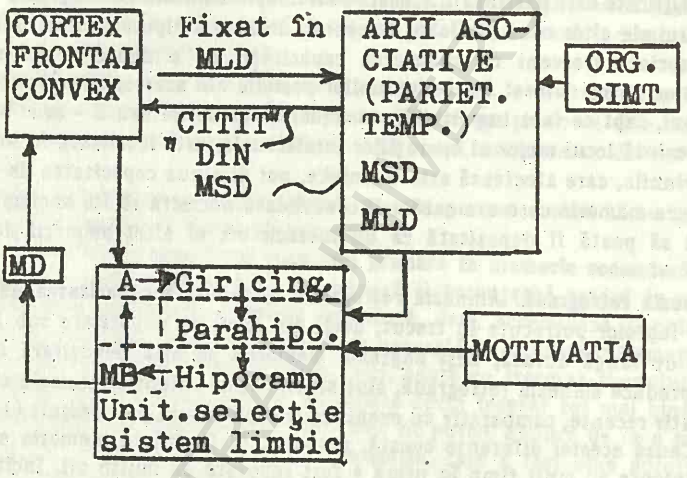


Fig. 165. Schema structurilor anatomice implicate în selecţia informaţiilor între memoria de scurtă durată (MSD) şi memoria de lungă durată (MLD). A — nucleul talamic anterior; MB — corp mamilar; MD — nucleu talamic mediodorsal (Kornhuber H)

O schemă generală a conexiunilor, care leagă ariile asociative senzoriale, sistemul limbic şi lobul prefrontal, este prezentată în fig. 166. Se observă bine aferenţele hipocampului care vin prin girusul cingulat (girusul corpului calos) de la ariile corticale asociative frontale, temporale şi parietale. Eferenţa hipocampică pleacă prin nucleul mediodorsal talamic (MD) spre convexitatea lobului frontal.

De notat în fig. 165 intervenţia motivaţiei în procesul de memorie şi considerarea sistemului limbic ca **unitate de selecţie.** Eferenţa hipocampică poate acţiona în vederea selecţiei, care se efectuează în ariile asociative.

Circuitul Papez (fig. 165) ar putea funcţiona ca un circuit reverberant, care ar asigura descărcările repetate (tetanice) ale celulelor corticale, necesare apariţiei procesului de potenţare posttetanică, care reprezintă baza memoriei. Reluarea repetată a circuitului serveşte la prelungirea duratei potenţării posttetanice.

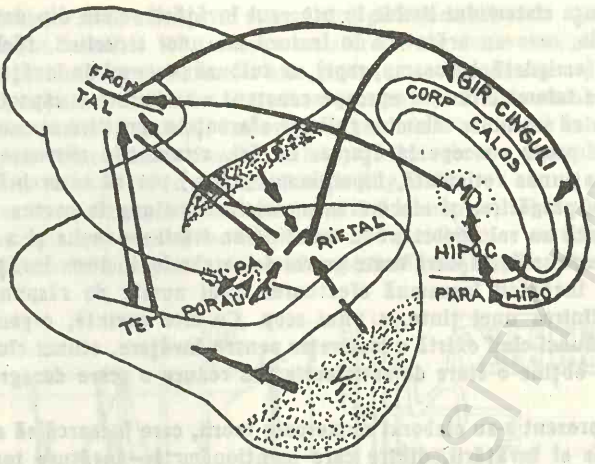


Fig. 166. Schema căilor creierului de maimuță, implicate în curgerea informației din ariile senzitive primare via ariile asociative ale lobului temporal și parietal, și din cortexul frontal spre sistemul limbic, iar de aici, prin nucleul mediodorsal talamic (MD) și cortexul frontal, spre ariile temporale și parietale în vederea depozitării sub formă de memorie de lungă durată. Ariile senzitive primare: A — auditivă; S — somestezică; Vi — vizuală. (Kornhuber)

Evocarea memoriei ar putea fi explicată prin reluarea (reexcitarea) circuitului neocortical, care a fost consolidat prin învățare.

ÎNVĂȚAREA

Probabil că cea mai largă definiție a învățării este cea care afirmă că învățarea implică procesul în care organismul poate să facă în prezent ceea ce nu putea face în trecut sau capacitatea de a dobîndi o anumită cunoaștere (pricepere) sau îndemînare.

Învățarea, în înțelesul său cel mai complex, trebuie considerată ca o „funcție superioară", legată de **activitatea scoarței cerebrale.** S-a demonstrat elocvent că cel puțin unele regiuni corticale (lobii frontali, temporali) sînt esențiale pentru învățarea complexă și precisă, cortexul fiind sediul mecanismelor capabile să efectueze cele mai rapide și mai fine diferențieri ale stimulilor, precum și selecția adecvată a răspunsurilor — procese necesare și importante în învățare.

În absența cortexului nu se poate realiza învățarea complexă, fină, subtilă și nuanțată, ci numai unele „învățări" simple, dar și acestea destul de rudimentar realizate. Cortexul cerebral este regiunea unde se realizează stocarea și compararea datelor, atît de necesare procesului de învățare, care presupune în permanență o comparare a informațiilor recente cu cele anterior stocate, învățarea desfășurîndu-se numai în măsura în care informațiile noi nu se „potrivesc" cu cele stocate sau cu experiența anterioară.

Rolul cortexului în învățare este de necontestat, dar nu este mai puțin adevărat că pentru realizarea optimă a procesului sînt importante și alte regiuni ale sistemului nervos.

Importanţa sistemului limbic în procesul învăţării reiese din datele clinice şi experimentale, care au arătat că în leziuni ale unor structuri, făcînd parte din acest sistem (amigdală, hipocamp, sept), se tulbură procesul de învăţare.

Leziunile talamice produc aproape constant o tulburare a capacităţii de învăţare. Desigur că leziunile talamice tulbură aferenţele senzitivo-senzoriale, în afara cărora nu se poate concepe învăţarea. La fel, **structurile nervoase cu proiecţie difuză** (formaţiunea reticulată, hipotalamusul etc.) par să intervină în învăţare, participînd la pregătirea şi elaborarea mesajelor ce ajung la cortex. Formaţiunea reticulată joacă un rol important în menţinerea stării de veghe şi a conştiinţei — fundalul pe care se desfăşoară toate procesele cerebrale, inclusiv învăţarea.

Procesul învăţării înseamnă efectuarea unui număr de răspunsuri, care să ducă la împlinirea unei ţinte, a unui scop. Cu alte cuvinte, organismul învaţă ceva numai atunci cînd există o **motivaţie** pentru învăţare, atunci cînd prin acţiunea învăţată obţine o stare de satisfacţie sau reduce o stare dezagreabilă, sau o neplăcere.

Pînă în prezent s-au elaborat numeroase teorii, care încearcă să explice mecanismul nervos al învăţării, dintre care menţionăm: 1 — legătura temporară; 2 — teoria circuitelor reverberante; 3 — modificările sinaptice; 4 — conexiunile neuronale în care rolul important îl joacă celulele stelate corticale etc. Unele din aceste teorii au fost expuse cu ocazia prezentării mecanismelor memoriei.

Un model al învăţării constituie elaborarea **reflexelor condiţionate (RC)**. Bineînţeles că învăţarea selectivă şi adaptativă nu poate fi redusă numai la formarea de legături temporare. Aici intervin şi mecanisme corectoare prin conexiune inversă la diverse nivele, corectarea continuă a aferenţelor, controlul prin vedere, compararea cu informaţiile stocate sub formă de memorie etc.

Avînd în vedere contribuţia lui I. P. Pavlov în domeniul RC, ca metodă de studiu a activităţii nervoase superioare, vom prezenta pe scurt modul de interpretare al RC de către Pavlov, după care vom expune şi alte păreri din literatura actuală de specialitate.

RC care **sînt specifice fiecărui individ,** fiind dobîndite în decursul vieţii, se pot elabora pe baza oricărui reflex necondiţionat (RN), care nu se opune realizării lui, respectîndu-se următoarele condiţii (după Pavlov):

1 — **Repetarea** asocierii în timp a 2 excitanţi: aşa-numitul **excitant** absolut sau **necondiţionat** (EN), care determină RN dat şi un oarecare excitant indiferent, care va deveni **excitant condiţionat.**

2 — Excitantul condiţionat (EC) trebuie **să preceadă** acţiunea EN. În privinţa raportului de timp dintre EC şi EN pot fi utilizate mai multe moduri: a — EC să coincidă un timp cu EN; b — EN să fie aplicat imediat după terminarea acţiunii EC şi c — EN să fie aplicat după un scurt interval de la întreruperea EC (fig. 167).

3 — Din punct de vedere fiziologic, EC trebuie să fie mult mai slab comparativ cu EN şi, pe cît posibil, mai indiferent, în sensul de a nu determina reacţii fiziologice importante.

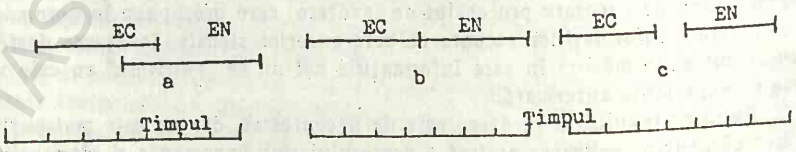


Fig. 167. Acţiunea în timp a celor 2 excitanţi folosiţi la elaborarea RC

4 – SNC trebuie să se afle într-o stare fiziologică normală.

5 – Pe timpul formării RC, scoarţa emisferelor cerebrale trebuie să fie eliberată de alte forme de activitate. Cu alte cuvinte, pe timpul elaborării RC, este necesar ca asupra animalului să nu acţioneze excitanţi străini, externi sau interni. Pentru a satisface această cerinţă, Pavlov ţinea animalele în camere selenţioase, iar experimentatorul stătea într-o cameră izolată, putînd observa animalul printr-un geam, ce permite vederea într-o singură direcţie (fig. 168).

Să luăm ca exemplu modul de elaborare al RC alimentar, folosind ca EC sunetul, EN – administrarea hranei, iar răspunsul RN sau RC care se măsoară, cantitatea de salivă secretată de glanda parotidă, colectată prin fistula salivară.

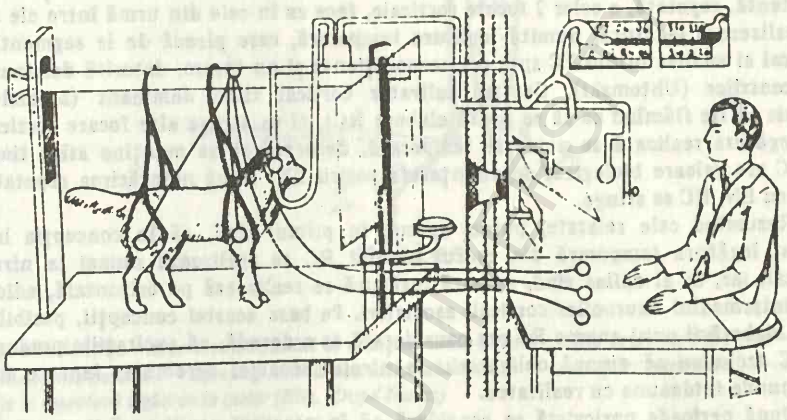


Fig. 168. Elaborarea reflexelor condiţionate de apărare şi salivare (Pavlov)

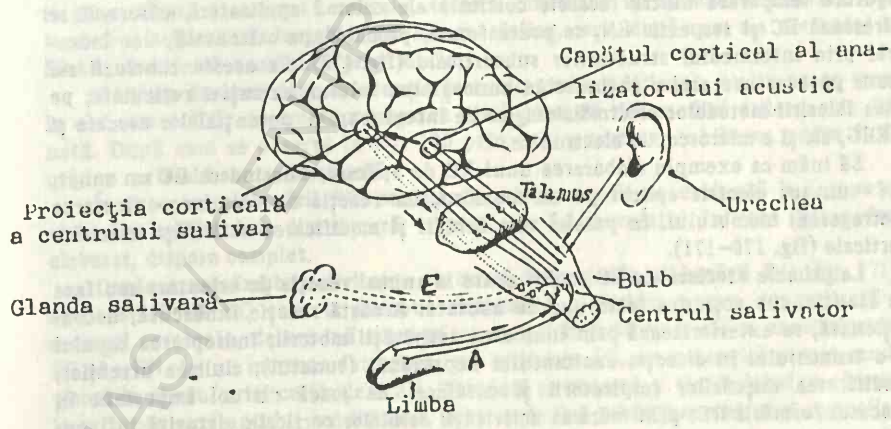


Fig. 169. Schema formării arcului RC. A – fibre aferente de la receptorii gustativi; E – fibre eferente secretoare. Săgeata de la nivelul scoarţei indică legătura temporară

Respectînd condiţiile elaborării RC, enunţate mai sus, se constată că animalul salivează iniţial numai la administrarea hranei, iar după un număr de asocieri ale EC cu EN apare salivarea după acţiunea numai a EC, fără ca acesta să fie întărit cu EN. Salivarea, în acest caz, este reflex condiţionat. Fiind un act reflex, să vedem care este arcul reflexului condiţionat (fig. 169).

Acest arc începe la nivelul receptorului, căruia i se adresează EC, se continuă cu segmentul intermediar şi capătul central al acestui analizator, merge în continuare spre proiecţia corticală a centrului RN, de unde se continuă pînă la nivelul centrului subcortical al RN (centrul salivator bulbar), iar de aici la efector (glanda parotidă). Deci, RC foloseşte căi preformate, cu excepţia legăturii noi, care se formează între cele 2 focare corticale: acustic şi salivator. Existenţa concomitentă, repetată, a celor 2 focare corticale, face ca în cele din urmă între ele să se realizeze o legătură, numită **legătura temporară**, care pleacă de la segmentul cortical al analizatorului EC spre cel necondiţionat şi nu invers, datorită **dominanţei centrilor** (Uhtomski). Centrul salivator cortical fiind dominant (animalul trebuie să fie flămînd ca să se poată elabora RC), el va atrage alte focare corticale. Legătura realizată se numeşte temporară, deoarece ea se menţine atîta timp cît EC are valoare biologică, de anunţare a sosirii EN. După neîntărirea repetată a EC cu EN, RC se stinge.

Rezumînd cele relatate, putem spune, în primul rînd, că în concepţia lui Pavlov, legătura temporară din cadrul arcului RC se realizează numai la nivel cortical, iar, în al doilea rînd, această legătură se realizează pe orizontală, adică prin intermediul neuronilor corticali asociativi. Pe baza acestei concepţii, posibilitatea elaborării unui anume RC era considerată ca o dovadă, că excitaţiile produse de EC trebuiau să ajungă obligatoriu la nivelul scoarţei cerebrale, fapt ce nu corespunde totdeauna cu realitatea.

După perioada pavlovistă se consideră că în procesul condiţionării intervin diverse părţi ale SNS, ca, de exemplu: scoarţa cerebrală, talamusul, sistemul limbic, formaţia reticulată etc., iar legătura dintre EC şi reacţia necondiţionată se poate forma nu numai la nivel cortical, ci şi la nivele subcorticale. De asemenea, legătura temporară dintre focarele corticale ale celor 2 analizatori, cărora li se adresează EC şi respectiv EN, se poate forma, probabil, pe orizontală, dar îndeosebi prin intermediul structurilor subcorticale (fig. 172). La aceste concluzii s-a ajuns pe baza succeselor obţinute în cunoaşterea rolului formaţiei reticulate; pe baza folosirii metodelor electrofiziologice de înregistrare a potenţialelor evocate şi a EEG, cît şi a microscopiei electronice.

Să luăm ca exemplu elaborarea unui RC de apărare, folosind ca EC un sunet, EN – un şoc electric aplicat pe un membru, iar reacţia de răspuns – flectarea (retragerea) membrului. În paralel vom urmări şi modificarea activităţii electrice corticale (fig. 170–171).

La primele asocieri ale EC cu EN apare la animal **reacţia de orientare** sau faza de atenţie, sub acţiunea factorului de noutate. Această reacţie, înnăscută, necondiţionată, se exteriorizează prin inhibarea activităţii motorii, îndreptarea capului şi a trunchiului în direcţia excitantului neprevăzut (sunetul), ciulirea urechilor, modificarea mişcărilor respiratorii şi cardiace. Ea joacă un rol important în procesul formării RC, prin mărirea activităţii celulelor corticale, datorită influenţelor tonice, exercitate de către structurile subcorticale – în primul rînd, al formaţiei reticulate – asupra scoarţei cerebrale. Menţinereaa gradului de excitabilitate în punctele corticale, pe care se proiectează EC şi EN, creează condiţiile necesare formării legăturilor dintre aceste puncte.

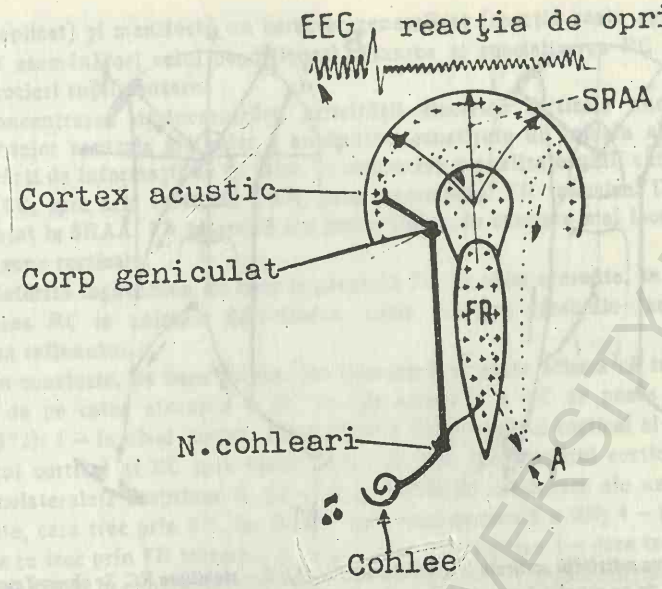


Fig. 170. Schema mecanismului posibil al atenţiei. Linia groasă — căile acustice; linia fină — căile SRAA; linia punctată — sistemul cortical sau reticulat inhibitor al aferenţelor senzoriale. A — excitaţiile la receptorii algici de la picior (EN). (După Jouvet)

Ca urmare a aplicării EC, activitatea electrică corticală indică apariţia unui potenţial electric evocat în segmentul central al analizatorului acustic şi o desincronizare generalizată a scoarţei cerebrale (fig. 170). Fiind vorba de o desincronizare generalizată a scoarţei cerebrale, aceasta constituie un indiciu al activării corticale sub acţiunea îndeosebi a FR mezencefalice, care, după cum s-a prezentat la SRAA, manifestă o astfel de proprietate.

Cît timp durează faza de atenţie la excitantul condiţionat, nu se poate trece la elaborarea RC, deoarece propagarea altor semnale din mediul extern este frînată. După cum se observă în fig. 170 prin linii punctate, inhibarea poate fi de origine corticală sau subcorticală.

În procesul elaborării RC, reacţia de orientare atît de evidentă la începutul elaborării reflexului, diminuează treptat, iar în momentul în care RC a fost elaborat, dispare complet.

Dacă se urmăreşte activitatea corticală în perioada elaborării RC (fig. 171), se constată că EC care la început determina o desincronizare generalizată a scoarţei cerebrale, determină acest efect numai în aria corticală a analizatorului EC şi a EN. La un moment dat apare, sub acţiunea EC, un potenţial evocat condiţionat la nivelul ariei corticale a EN. Totodată se observă şi flexia labei ca răspuns la acţiunea excitantului condiţionat, ceea ce indică achiziţionarea unei semnificaţii noi a EC, aceea de semnalizare a şocului dureros.

Apariţia primelor răspunsuri condiţionate la EC semnifică numai începutul etapei de formare a RC. În această etapă RC este încă instabil (nu apare la fieca-

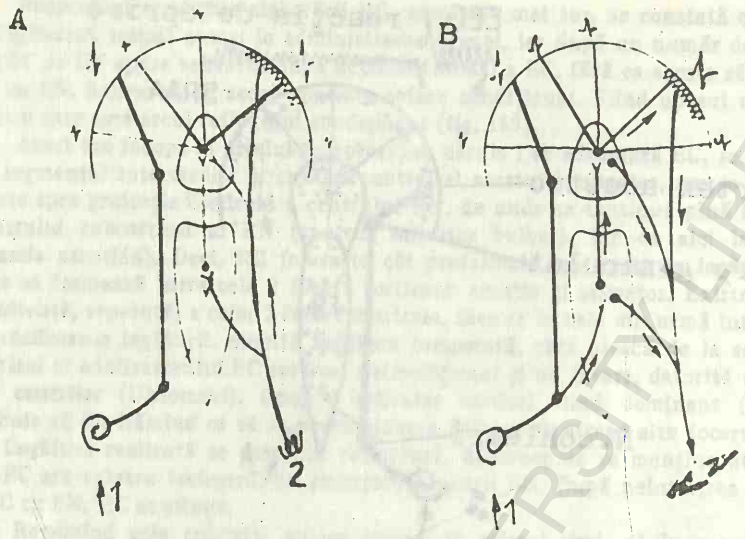


Fig. 171. Concentrarea activității corticale la nivelul ariei EN (A); B — stabilirea RC. Se observă cum o parte de informație de pe canalul 1 este transferată prin FR spre canalul 2 sau spre căile efectoare. Legătura temporară se formează nu numai la nivel cortical, ci și subcortical. (După Jouvet)

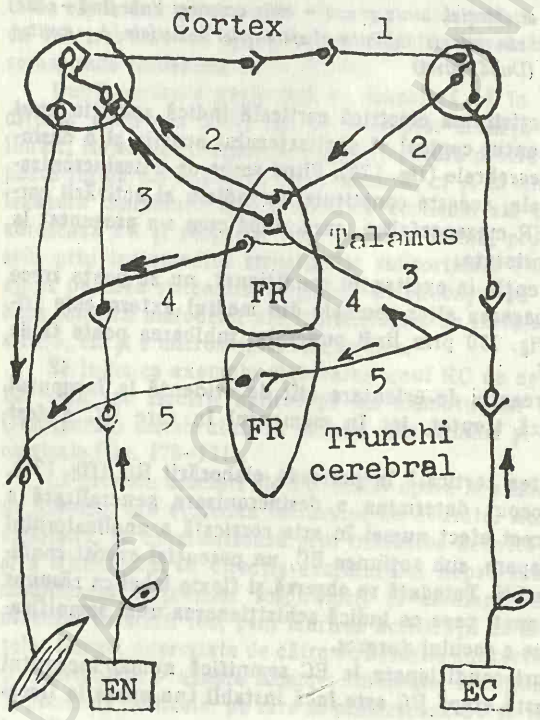


Fig. 172. Posibilități de formare ale legăturii temporare. Explicație în text

re EC aplicat) şi manifestă un caracter generalizat (reacţia poate apare şi la alţi stimuli asemănători celui condiţionat). Fixarea şi specializarea RC apare numai prin asocieri suplimentare.

Concentrarea desincronizării activităţii electrice corticale numai în jurul segmentelor centrale ale celor 2 analizatori constituie un indiciu al transmiterii unei părţi de informaţii de pe calea de conducere a analizatorului, căruia i se adresează EC, spre aria corticală a EN, prin intermediul FR talamice. După cum am prezentat la SRAA, FR talamică are posibilitatea de excitare mai localizată a anumitor zone corticale.

Datorită legăturilor, pe care le prezintă FR cu căile eferente, se poate explica formarea RC la animale decorticate. Lipsa scoarţei cerebrale face să dispară fineţea reflexului.

În concluzie, pe baza datelor din literatură se poate afirma că trecerea impulsului de pe calea aferentă a EC pe cea eferentă a RC se poate realiza astfel (fig. 172): 1 – la nivel cortical între centrul EC şi capătul cortical al RN; 2 – de la capătul cortical al EC spre talamus, iar de aici spre capătul cortical al RN; 3 – prin colateralele desprinse de pe căile specifice de conducere ale excitaţiei condiţionate, care trec prin FR, iar de aici spre zona corticală a RN; 4 – impulsuri colaterale ce trec prin FR talamică şi de aici spre efectori sau 5 – care trec prin FR mezencefalică şi în continuare spre calea eferentă a reflexului condiţionat.

Mecanismul fiziologic al formării legăturii temporare

Sensul noţiunii mecanism al formării memoriei este identic cu cel de mecanism al formării legăturilor temporare. După părerea unor cercetători, categoriile „urma memoriei", „engrama memoriei" şi „legătura temporară", ar fi sinonime. La capitolul Memorie, am prezentat anumite mecanisme ale acestui proces. În cele ce urmează vom enunţa posibilităţile **celulelor gliale** în formarea legăturilor temporare.

După A. I. Roitbak procesul de formare a legăturilor temporare e legat de modificări morfologice de la nivelul SNC. Aceste modificări au loc la nivelul fibrelor presinaptice, prin care excitaţia provocată de excitantul indiferent atinge sinapsele inactive de la nivelul neuronilor intercalari din segmentul cortical al RN. Aceste sinapse nu conduc impulsuri nervoase, deoarece, după cum se vede în fig. 172 A, fibra presinaptică fiind amielinică conduce impulsul nervos cu decrement, adică cu diminuarea treptată a amplitudinii, încît biocurentul slab care ajunge la nivelul membranei presinaptice eliberează în spaţiul sinaptic (2) o cantitate de mediator (5) insuficientă, pentru a determina la nivelul neuronului postsinaptic un potenţial de acţiune. Totuşi această cantitate redusă de mediator eliberat determină anumite modificări fizico-chimice („urmă chimică") atît la nivelul membranei presinaptice, cît şi la nivelul mediului intercelular. Această urmă dispare treptat în decursul a cîtorva minute.

Mielinizarea fibrelor nervoase constituie o funcţie a **oligodendrocitelor**, care înconjoară neuronii. Procesul de mielinizare se termină într-un anume stadiu al dezvoltării ontogenetice. Totuşi capacitatea oligodendrocitelor de a forma mielina se păstrează şi în SN mature, intensificîndu-se prin depolarizarea prelungită a oligodendrocitelor.

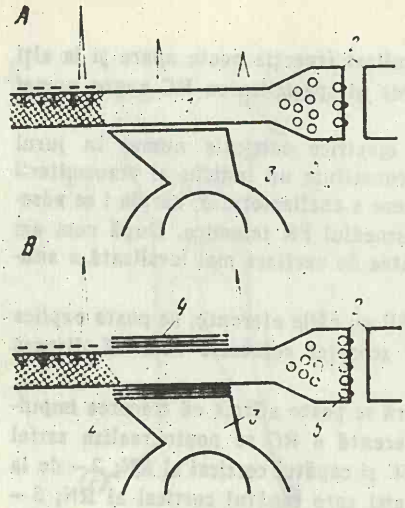


Fig. 173. Schema mecanismului de formare a legăturii temporare: A — sinapsă potențială; B — sinapsă actuală; 1 — porțiunea presinaptică; 2 — fanta sinaptică; 3 — oligodendrocitul; 4 — membrana mielinică; 5 — mediator. Prin semnul ⅄ este indicată amplitudinea potențialului

Prin asocierea repetată a EC cu EN, are loc depolarizarea membranei oligodendrocitului (3), care va coincide cu „urma chimică" din spațiul existent între nevroglie și terminația presinaptică nemielinică (1). Acest fapt determină mielinizarea porțiunii presinaptice, fapt ce va duce la posibilitatea transmiterii curentului spre membrana presinaptică, care va elibera o cantitate de mediator suficientă de a excita neuronul postsinaptic. În felul acesta, sinapsele potențiale se transformă în sinapse actuale, conducătoare de impulsuri, care vor permite EC de a provoca reacția. Odată cu mărirea numărului straturilor de mielină, legătura devine tot mai perfecționată.

O dovadă în sprijinul acestei teorii constituie faptul că la animalele cu nevroglie diferențiată în astro- și oligodendroglie și fibrele SNC mielinizate (de exemplu, mreana), nu se pot elabora reflexe condiționate, ci numai reacții de tipul reflexelor de sumare, care sînt instabile.

ÎNVĂȚAREA ÎN CADRUL SISTEMULUI MOTOR

Învățarea în cadrul sistemului motor include 3 clase de fenomene diferite.

În primul rînd, există **învățarea mișcărilor automate**, în care întregul proces este subconștient chiar de la început. Cel mai studiat reflex din această categorie este reprezentat de învățarea reflexului corectiv vestibuloocular.

În al doilea rînd, este vorba de **învățarea deprinderilor la animale**, obținute prin experiențe de condiționare operantă, în care evaluarea rezultatelor a fost concentrată pe răspunsurile nervoase ale scoarței cerebrale și ale cerebelului.

În al treilea rînd, există **învățarea deprinderilor la oameni**. În această formă de învățare este esențială concentrarea mintală asupra unei **strategii planificate de acțiune**, urmată de **evaluarea** ulterioară și instituirea corecțiilor în erorile, care apar prin încercările succesive. Cînd o deprindere devine bine însușită, ea poate fi efectuată fără o atenție voluntară (mișcarea devine automată), ca, de exemplu, mersul pe jos sau cu bicicleta, înotul sau alte probe sportive.

Învățarea deprinderilor

La animale, studiul învățării deprinderilor s-a făcut pe baza reflexelor condiționate operante, în care maimuța trebuia să învețe, ca, după aprinderea unui

bec (excitant condiţionat), să tragă de un mîner pentru a obţine o recompensă. În acest proces, un rol major este îndeplinit de neocerebelul contralateral, care are rol în învăţarea (instruirea) neocortexului motor.

La animale, toate procedeele de învăţare a unor deprinderi manuale presupun anumite intrări senzoriale (vizuale, auditive, somestezice), fapt ce determină activarea iniţială a ariilor corticale senzitive primare, urmată de activarea ariilor asociative (fig. 174), şi a ariei prefrontale, care se activează la intervenţia oricărui analizator. Din ariile asociative semnalele sînt proiectate în cortexul motor, dînd naştere unui răspuns motor, asemănător celui care se observă la animale cerebelectomizate. Pentru învăţarea unor acte motorii îndemînatice, se pare că este necesară intervenţia cerebelului. Semnalele ajung la cerebel prin fibre căţărătoare şi muscinoase, prin conjuncţia cărora pleacă din cerebel un răspuns învăţat. Din nucleii dinţat şi interpositus semnalul pleacă, via nucleul ventrolateral (VL) talamic, la scoarţa motorie, de unde va pleca un răspuns motor calificat (îndemînatic). Deci, învăţarea actelor motorii se realizează atît la nivelul scoarţei cerebrale, cît şi al cerebelului.

La om, în învăţarea deprinderilor se pune accent pe activităţi planificate. Se poate presupune că **intenţia** (fig. 174) activează iniţial aria motorie suplimentară (AMS), urmată de excitarea altor arii neocorticale, în special a ariei premotorii, cu depozitul său de **programe motorii.** După aceasta urmează excitarea ariei motorii care, prin semnalele transmise prin tractul piramidal, evocă prima mişcare „naivă". Baza intenţiilor ulterioare, iniţiate de AMS, vor reprezenta semnalele feedback vizuale şi somestezice.

Între timp se activează diverse arii corticale asociative, care proiectează în neocerebel prin fibre căţărătoare şi muscinoase. Prin interacţiunea celulelor Purkinje cu celulele nucleilor cerebeloşi, apare un semnal, care pe calea nucleului VL talamic ajunge în scoarţa cerebrală motorie. În modul acesta, odată cu progresarea învăţării, neocortexul motor va asimila aferenţele modelate de cerebel, incorporînd tot mai mult informaţia învăţată, care, prin tractul piramidal, va da mişcarea dorită.

Se pare că toate mişcările voluntare sînt iniţiate în AMS, probabil, cu participarea într-un grad oarecare şi a ariei premotorii. Aria premotorie s-ar putea să fie implicată în special în învăţarea noilor programe motorii, iar corecţiile feedback spre această zonă ar fi îndeosebi cele vizuale.

Deci, se poate presupune că în învăţarea unui act motor este activată, în primul rînd, AMS, prin intenţia mintală, cu o oarecare asistenţă din partea ariei premotorii, iar în continuare acţionează un raţionament conştient sau evaluarea (fig. 174) antrenamentelor (încercărilor) succesive. Evaluarea este bazată pe intrările senzitive, care generează intenţia. Intenţia, acţionînd prin AMS, produce mişcarea îndemînatică. Toţi, care au încercat să înveţe o nouă deprindere sau să mărească performanţa deprinderilor vechi, au trăit astfel de activităţi mintale ca evaluarea critică, schimbarea mişcării intenţionate, evaluarea critică ulterioară a noii mişcări etc. Această activitate conştientă este reprezentată în fig. 174 deasupra liniei punctate, din care se observă şi acţiunea sa asupra AMS, arie ce poate fi influenţată şi direct de aferenţele senzoriale.

Probabil că răspunsul învăţat al ariei asociative este dependent de aceiaşi factori nervoşi, de care depinde şi memoria cognitivă. Totuşi, spre deosebire de învăţarea cognitivă, învăţarea motorie nu depinde de hipocamp, deoarece subiecţii hipocampectomizaţi bilateral sînt capabili de a dobîndi noi deprinderi, în timp ce învăţarea cognitivă a fost intens afectată.

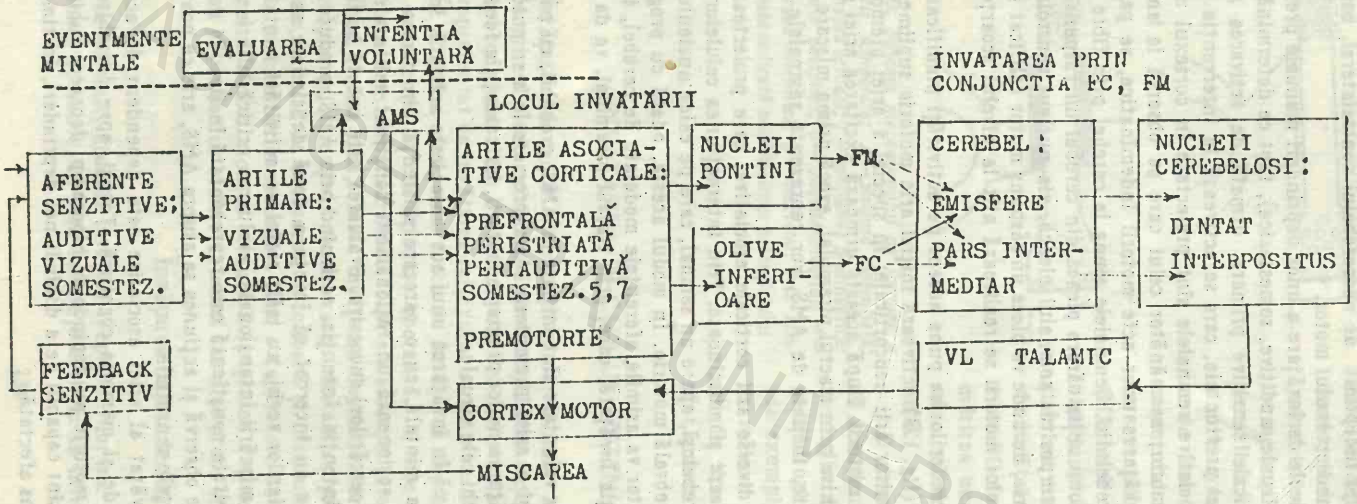


Fig. 174. Reprezentarea schematică a evenimentelor mintale și nervoase în învățarea deprinderilor. La om, evenimentele mintale implicate în învățare sînt indicate deasupra liniei întrerupte. Săgețile indică calea de bază a acțiunii. Toate căile sînt activatoare, cu excepția cerebelului, asupra nucleilor cerebeloși. AMS — aria motorie suplimentară; FC și FM — fibre cățărătoare și muscinoase; VL — ventrolateral talamic

Este interesant că s-a considerat același factor – creșterea concentrației Ca^{2+} intradendritic – ca factor cheie, de care depinde învățarea cerebrală, hipocampică sau cerebeloasă.

ROLUL CREIERULUI ÎN VORBIRE

Limbajul implică o integrare a impulsurilor senzoriale și elaborarea unui răspuns motor și nu poate fi localizat într-un centru conceput strict anatomic, ci mai degrabă ca un proces cu o localizare dinamică, raportat la anumite structuri funcționale, care se constituie în cortexul cerebral pe baza unor legături temporare complexe, elaborate între diferiți analizatori în procesul dezvoltării limbajului.

Limbajul articulat al omului presupune: 1 – formarea în minte a unei idei ce urmează a fi exprimată și alegerea cuvintelor ce vor fi folosite și 2 – actul ca atare al fonației. Primul aspect al limbajului rezultă din funcționarea ariilor corticale senzoriale, deoarece subiecții cu leziuni ale ariilor ce determină **agnozie**, sînt incapabili de a formula o idee inteligibilă, care să poată fi comunicată. Prin agnozie se înțelege pierderea capacității de recunoaștere a senzațiilor, cu toate că aparița senzațiilor este conservată.

În 1860 P. Broca a arătat că leziunea unei anumite zone corticale este însoțită de **afazie** (tulburare a exprimării limbajului verbal). Această zonă corticală se află în lobii frontali și se numește aria anterioară a vorbirii sau **aria Broca.** Ulterior, Broca a constatat că în timp ce lezarea acestei arii din lobul frontal stîng duce la afazie, leziunea similară a ariei corespunzătoare din lobul drept nu afectează vorbirea.

Aria Broca este adiacentă cu aria facială a cortexului motor care controlează mușchii feței, limbii, maxilarului și ai gîtului (fig. 175). În cazul leziunii ariei Broca se observă leziuni severe și ale ariei faciale din emisfera stîngă, ceea ce ar putea duce la concluzia că afectarea vorbirii a fost determinată de paralizarea parțială a mușchilor ce intervin în fonație. Inconsistența acestei explicații poate fi demonstrată prin următoarele fapte: în primul rînd, lezarea ariei respective din emisfera dreaptă nu determină afazie, cu toate că apare o paralizie a mușchilor feței. În al doilea rînd, în afazia Broca mușchii care nu intervin în vorbire operează normal. De asemenea, pacienții cu afazia Broca, care vorbesc foarte greu, deseori cîntă frumos și cu ușurință. În sfîrșit, limbajul subiectului cu afazia Broca este afectat din punct de vedere gramatical, fapt greu de explicat prin slăbirea mușchilor.

Alt tip de afazie a fost descris în 1874 de către C. Wernicke. Acest tip de afazie este asociat cu leziunea unei arii din lobul temporal din emisfera dominantă (stîngă). Zona, denumită actual **aria Wernicke** (fig. 175), este localizată între aria auditivă primară și o zonă numită **girusul angular**, care se pare că trece printre centrii corticali acustici și optici. Ariile Wernicke și Broca sînt conectate prin **fasciculul arcuat.**

Leziunile ariei Broca și Wernicke sînt însoțite de afectarea vorbirii, dar caracterul afecțiunii, în fiecare caz în parte, este diferit. În afazia Broca vorbirea este greoaie și lentă, cu articulația sunetelor deteriorată. Răspunsul la o întrebare are, de regulă, un sens, dar construcția gramaticală este deficitară. Apar mari greutăți în conjugarea verbelor, pronunție, folosirea cuvintelor de legătură și în construcțiile gramaticale complicate. Ca urmare, vorbirea capătă un stil telegrafic.

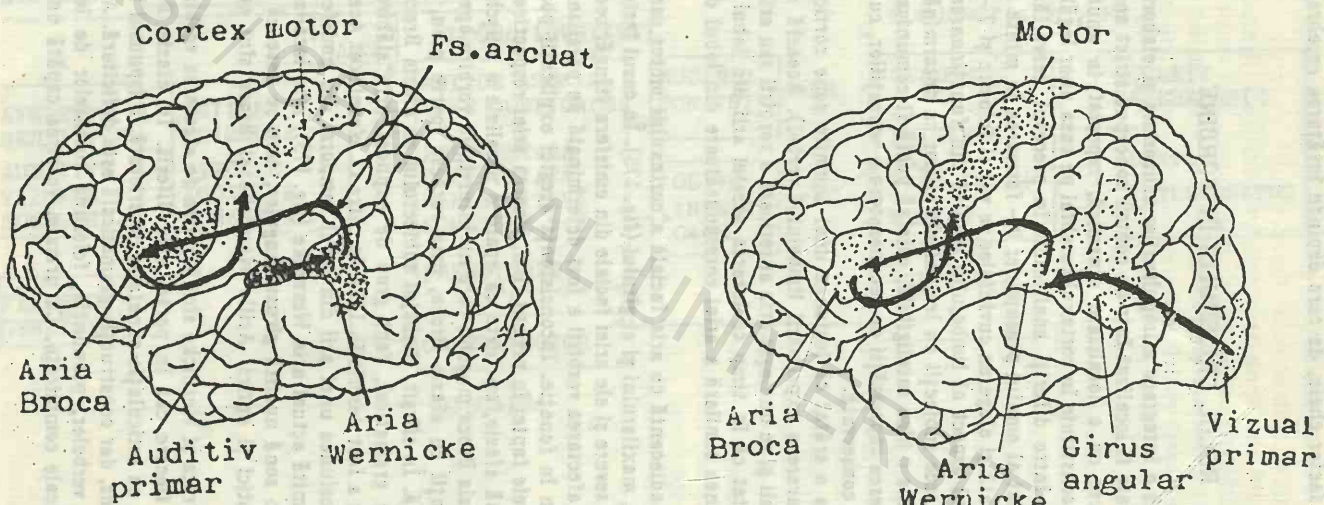


Fig. 175. Căile cerebrale implicate în perceperea unui cuvînt auzit, urmată de pronunţia cuvîntului respectiv (stînga) şi perceperea unui cuvînt scris (văzut), urmată de pronunţia cuvîntului respectiv. (După Geschwind)

În afazia Wernicke, limbajul este normal din punct de vedere fonetic şi gramatical, dar anormal din punct de vedere semantic. De regulă, legarea cuvintelor se face fără dificultate şi cu acorduri, încît propoziţiile apar corect formulate. Totuşi cuvintele alese, de regulă, sînt neadecvate, iar atunci cînd s-au folosit cuvinte adecvate, expunerea ideii urmărite se face într-un mod ocolit.

Pe baza analizei acestor defecte, Wernicke a emis un model al realizării limbajului la om. După acest model organizarea de bază a vorbirii apare în aria Wernicke. Ea este apoi transferată prin fasciculul arcuat în aria Broca, unde are loc evocarea programului detaliat şi coordonat al fonaţiei. Programul este transmis ariei faciale şi laringeale adiacente din cortexul motor, care activează nervii motori ce inervează muşchii gurii, limbii, laringelui, aparatului respirator şi ai altor muşchi care intervin în vorbire.

Aria Wernicke nu numai că intervine în organizarea limbajului, dar joacă un rol important în înţelegerea cuvintelor. Cînd un cuvînt este auzit, semnalul sonor este recepţionat iniţial de aria auditivă primară, dar pentru a fi înţeles ca mesaj verbal, semnalul trebuie să ajungă în aria Wernicke adiacentă (fig. 175). În cazul limbajului scris, mesajul optic din aria vizuală primară este transmis în girusul angular, unde are loc un proces specific de analiză, care permite transformarea la nivelul ariei Wernicke a mesajului optic în forma acustică a cuvîntului. Leziunile girusului angular determină frecvent agnozie vizuală în privinţa cuvîntului scris.

Acest model explică multe simptome caracteristice afaziei. Lezarea ariei Broca afectează fonaţia, fără a influenţa profund înţelegerea limbajului. În schimb, afectarea ariei Wernicke are repercusiuni asupra tuturor laturilor vorbirii.

Capitolul XVI

Funcţiile creierului în comportament: sistemul limbic şi rolul hipotalamusului

Un complex median, format din zone corticale, nucleii subcorticali şi tractusurile care îi unesc cu hipotalamusul şi alte formaţiuni cerebrale, este cunoscut sub numele de **rinencefal,** ceea ce înseamnă creier olfactic. A primit acest nume, deoarece în el pătrunde tractusul olfactiv. Totuşi s-a constatat că rinencefalul este bine dezvoltat şi la animale microsmatice sau anosmatice.

Ulterior s-a constatat că numai o zonă redusă din rinencefal e implicată în olfacţie, iar porţiunile neolfactive sînt implicate în **viaţa emoţională.** Pentru a evita implicaţiile olfactive ale cuvîntului rinencefal, Mac Lean a popularizat termenul de **sistem limbic,** introdus de P. Broca, care înseamnă **margine,** deoarece structurile respective mărginesc hilul emisferelor cerebrale, în care e plasat diencefalul. El include inelul de substanţă cenuşie, situat pe faţa internă a emisferelor cerebrale, în jurul hilului central. Se mai numeşte **creier visceral,** datorită rolului jucat în coordonarea funcţiilor vegetative.

În fig. 176 sînt redate după Guyton majoritatea structurilor importante ale sistemului limbic, plasînd hipotalamusul ca pe un element central din cadrul aces-

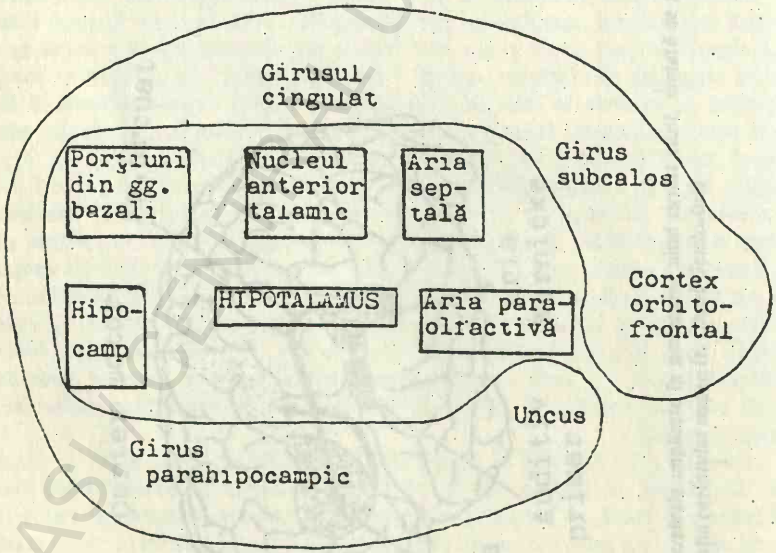


Fig. 176. Sistemul limbic. (După Guyton)

tui sistem. Majoritatea anatomiştilor consideră hipotalamusul ca un element independent de sistemul limbic, însă funcţional el reprezintă elementul central.

În jurul hipotalamusului se află alte structuri din cadrul sistemului ca: septumul, aria paraolfactivă, epitalamusul, nucleii anteriori talamici, porţiuni ale ganglionilor bazali, hipocampul şi amigdala.

Ariile subcorticale sînt înconjurate de **cortexul limbic**, care începe cu aria orbitofrontală de pe faţa ventrală a lobilor frontali, girusul cingulat de deasupra corpului calos, care se continuă pe faţa ventromedianâ a lobului temporal cu girusul parahipocampic şi uncus.

Deci, pe faţa mediană şi ventrală a fiecărei emisfere cerebrale se află un inel de structuri nervoase, reprezentate îndeosebi de **paleocortex**, care înconjoară un grup de structuri mai profunde, legate intim de **organizarea comportamentului** global al animalului şi de **emoţii**. La rîndul său, **cortexul limbic** funcţionează ca o zonă de asociaţie şi de comunicaţie bidirecţională dintre neocortex şi structurile limbice inferioare.

Deoarece multe funcţii comportamentale, iniţiate de hipotalamus sau alte structuri limbice, sînt mediate de formaţia reticulată a trunchiului cerebral, putem considera, din punct de vedere fiziogic, formaţia reticulată şi regiunile înrudite ale trunchiului cerebral ca părţi ale sistemului limbic; din punct de vedere anatomic, ele sînt considerate ca entităţi separate. Cea mai importantă cale de comunicare între sistemul limbic şi trunchiul cerebral este reprezentată de fasciculul median prozencefalic (FMP), care se extinde din zona septală şi orbitofrontală a scoarţei cerebrale, trece prin hipotalamusul lateral şi se continuă caudal cu formaţia reticulată. În cadrul acestui fascicul există fibre care conduc semnalele nervoase bidirecţional. O altă cale de comunicare este reprezentată de căi scurte dintre formaţia reticulată, talamus, hipotalamus şi alte zone corticale (fig. 177).

Hipotalamusul, în afara rolului de regulator al funcţiilor vegetative, îndeplineşte împreună cu unele structuri diencefalice şi mezencefalice importante funcţii de comportament.

Plăcerea şi suferinţa – Recompensa şi pedeapsa

Unele structuri hipotalamice şi extrahipotalamice, care prezintă strînse legături cu acesta, determină natura afectivă a senzaţiilor, adică dacă senzaţia este plăcută sau supărătoare. Aceste calităţi sînt denumite şi cu termenul de **recompensă** şi respectiv **pedeapsă**. Excitarea electrică a centrilor plăcerii calmează animalul, în timp ce stimularea centrilor pedepsei produce o supărare extremă, frică, reacţie de scăpare şi alte manifestări ale pedepsei.

Prin metoda autostimulării introdusă de Olds (v. Lucrările practice) s-a stabilit că centrii majori ai recompensei sînt localizaţi îndeosebi de-a lungul fasciculului median prozencefalic de la nivelul hipotalamusului lateral şi al nucleului ventromedian hipotalamic. Centrii de recompensă mai slabi, care, probabil, sînt subordonaţi celor hipotalamici, se găsesc în amigdală, septum, unele arii talamice şi ganglionii bazali (deci, în tot sistemul limbic), continuîndu-se posterior în tegumentum bazal mezencefalic.

Prin aceeaşi tehnică s-a stabilit că centrii pedepsei sînt localizaţi în aria periventriculară mezencefalică a tegumentului dorsomedian, care se întinde anterior în zona periventriculară hipotalamică şi talamică, urmînd în general căile algice. Zone mai slabe se găsesc în amigdală şi hipocamp.

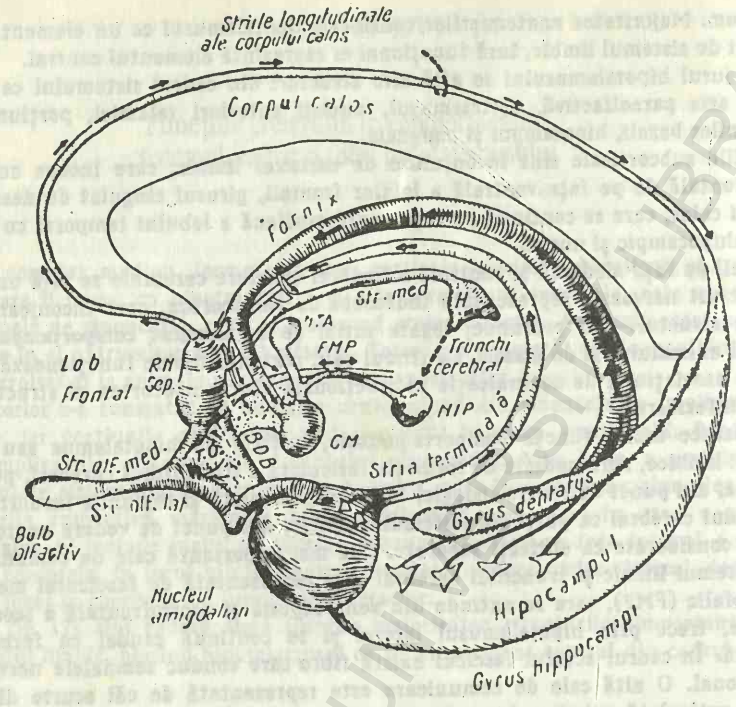


Fig. 177. Reprezentarea schematică a conexiunilor principalelor formațiuni subcorticale și conexiunile sistemului limbic. NTA — n. talamic anterior; BDB — banda diagonală a lui Broca; H — habenula; NIP — n. interpeduncular; Str. olf. lat. — stria olfactivă laterală; CM — corp mamilar; FMP — fascicul median prozencefalic; Str. olf. med. — stria olfactivă mediană; Bulb — bulb olfactiv; RNSep. — regiunea septului; Str. med. — stria medulară; TO — tubercul olfactiv (Krieg)

Ca volum, sistemul de recompensă este de circa 10 ori mai dezvoltat comparativ cu sistemul de pedeapsă. Ambele sisteme sînt strîns legate de mecanismele centrale care guvernează stările de simțire, pofta și emoțiile. Stimularea altor zone encefalice, ca, de exemplu, neocortexul, nu cauzează o întărire (în sensul folosit la reflexele condiționate) pozitivă sau negativă a comportamentelor. Aceste zone neocorticale se pare că nu au nici o legătură cu motivația. Rolul lor în comportament se pare că se rezumă la **semnalizarea evenimentelor**, fără a fi implicate în apariția recompensei sau a pedepsei. În prezent se consideră că motivațiile depind în mare măsură de evenimentele care se produc în sistemele de recompensă și pedeapsă. Ele contribuie la organizarea comportamentelor, învățarea motivată și modulează multe alte activități în rîndul cărora intră procesele senzoriale, motorii, de asociație și activitatea nervoasă superioară.

Importanța plăcerii și a pedepsei în comportament

Aproape orice lucru pe care îl facem depinde de recompensă sau pedeapsă. Dacă facem ceva care este recompensat, continuăm să-l facem și invers. Deci,

centrii recompensei şi ai pedepsei constituie cu siguranţă unui din cei mai importanţi reglatori ai activităţilor organismului.

Rolul lor în procesul de învăţare. În cercetările efectuate pe animale s-a constatat că o experienţă senzorială, care nu determină recompensă sau pedeapsă, nu se fixează sub formă de memorie aproape deloc. De asemenea, s-a constatat prin înregistrările electrice că excitanţii senzoriali noi excită totdeauna scoarţa cerebrală (reacţia de orientare sau faza de atenţie). Dacă stimulul se repetă de un număr de ori, fără ca el să excite centrii pedepsei sau ai plăcerii, răspunsul cortical dispare aproape complet. În felul acesta animalul devine **habituat** la stimulii respectivi. În cazul în care stimulul, în loc de indiferenţă, determină o recompensă sau o pedeapsă, răspunsul cortical, în loc de a se stinge, devine prin repetare tot mai intens. Spunem că răspunsul este întărit. Deci, un organism îşi va construi o puternică engramă a memoriei pentru senzaţiile care reprezintă o plăcere sau o pedeapsă şi va dezvolta o habituare completă pentru stimulii senzoriali indiferenţi. În felul acesta, ne apare clar că centrii pedepsei şi ai recompensei din sistemul limbic joacă un rol important în selecţia tipului de informaţie ce urmează a fi învăţată.

S-a sugerat că hipocampul furnizează impulsul, care produce transformarea memoriei primare în memorie secundară. Cu alte cuvinte, el transmite anumite tipuri de semnale în zona de depozitare a memoriei de lungă durată, dirijînd fixarea memoriei sub forma unei engrame permanente. În lipsa hipocampului, informaţiile verbale (nu deprinderile) nu se pot consolida sub forma de memorie de lungă durată.

Rolul hipotalamusului în controlul stării de somn şi veghe

Excitarea zonelor hipotalamice, din partea dorsolaterală faţă de corpii mamilari, produce o excitare puternică a sistemului reticulat activator ascendent, determinînd starea de veghe şi de alertă. Pe de altă parte, excitarea unor zone izolate din septum, hipotalamusul anterior sau a unor zone din formaţia reticulată talamică, provoacă deseori o inhibare a sistemului reticulat activator mezencefalic, producînd o stare de somnolenţă sau chiar a unui somn adevărat. Deci, hipotalamusul şi alte structuri limbice contribuie în mod indirect la controlul gradului de activare corticală.

Rolul altor componente ale sistemului limbic

Un mare număr de semnale, care apar în sistemul limbic cortical, sînt canalizate spre hipotalamus, dînd naştere unor reacţii vegetative sau comportamentale, care pot apare şi după excitarea hipotalamusului. Sistemul limbic cortical este considerat ca un etaj nervos, care reglează, nodulează activitatea hipotalamusului, mai ales, în legătură cu afectivitatea.

Unele semnale din sistemul limbic cortical sînt proiectate în SRAA, care vor interveni în controlul stării de veghe şi atenţie. Alte semnale comportamentale sînt proiectate din structurile limbice în ganglionii bazali şi în zone corticale nelimbice, participînd în controlul unor funcţii corticale, ca cea de analiză sau chiar funcţia motorie.

Din nefericire, efectele, produse de structurile limbice, sînt cu precădere subiective, fapt ce îngreuiază studiile experimentale pe animale. Din această cauză,

cunoştinţele noastre cu privire la rolul structurilor limbice corticale sînt destul de limitate. Prezentăm în continuare unele funcţii stabilite, îndeosebi, prin experienţe de excitare.

Funcţiile amigdalei

Amigdala reprezintă un complex de nuclei, localizaţi la polul anterior al fiecărui lob temporal. Este legată bidirecţional cu hipotalamusul prin stria terminală şi prin tractusul ventral amigdalofug al lui Krieg.

Nucleii corticomediali amigdalieni, localizaţi în aria piriformă a lobului temporal, sînt legaţi de funcţia olfactivă, iar nucleii bazolaterali, care sînt mai voluminoşi, joacă un important rol în multe acte de comportament.

Amigdala primeşte impulsuri din toate zonele cortexului limbic (zona orbitofrontală a lobului frontal, girus cingulat, girus parahipocampic) şi din neocortex, în special, din lobii temporali, parietali şi occipitali, cu precădere, din ariile asociative, auditive şi vizuale. Datorită acestor multiple conexiuni, amigdala a fost numită „fereastra" prin care sistemul limbic vede locul persoanei în mediu. La rîndul ei, amigdala trimite semnale în: a – aceleaşi arii corticale, b – în hipocamp, c – în septum, d – talamus şi e – în special, în hipotalamus.

Efectul excitării amigdalei. Prin excitarea amigdalei pot fi reproduse aproape toate reacţiile, care apar şi în urma excitării hipotalamusului, dar şi alte efecte. Efectele mediate de hipotalamus cuprind: modificarea presiunii arteriale, a frecvenţei cardiace, a secreţiei şi motilităţii gastrointestinale, defecaţia, micţiunea, dilatarea pupilei, piloerecţia, secreţia diferiţilor hormoni hipofizari, în special, a gonadotropinelor (Lissak, Endröczi) şi corticotropinei (Hefco).

Excitarea amigdalei produce şi efecte care nu sînt mediate de hipotalamus, cum sînt: 1 – mişcări tonice, cum ar fi ridicarea capului sau îndoirea corpului; 2 – mişcări circulare; 3 – uneori mişcări clonice ritmice şi 4 – diferite tipuri de acte motorii, legate, în special, de extremitatea orală a tubului digestiv: lingerea, masticaţia, salivaţia, deglutiţia, voma.

Excitarea anumitor nuclei amigdalieni determină o stare de furie, un comportament de evitare, senzaţii de pedeapsă şi durere. În Japonia, la subiecţi agresivi, s-au practicat electrocoagulări ale amigdalei, obţinîndu-se o stare de placiditate.

Tot la nivelul amigdalei există nuclei prin a căror excitare se obţin reacţii de recompensă şi plăcere. Unii bolnavi cu boli psihice incurabile (schizofrenie, epilepsie, dureri din cauza unor tumori), cărora li s-au implantat electrozi cu dispozitiv de autostimulare, relatau că stimularea determină senzaţii de plăcere, de relaxare.

În sfîrşit, excitarea altor zone amigdaliene determină activităţi sexuale ca: erecţia, acuplarea, ejacularea, ovulaţia, contracţia uterului şi naşterea prematură. Deci, excitarea anumitor nuclei din complexul amigdalian poate determina aproape orice tip de comportament.

Efectul extirpării bilaterale a amigdalei – sindromul Klüver–Bucy

Ablaţia bilaterală a polilor anteriori ai lobilor temporali, care cuprind în profunzimea lor nucleii amigdalieni, determină la maimuţă şi uneori la om mari modificări în comportament, care includ: 1 – un comportament oral excesiv (tendinţa de a examina toate obiectele cu ajutorul gurii); 2 – bulemie şi schimbarea

dietei în așa fel, încît un animal ierbivor poate deveni carnivor; 3 – pierderea fricii (ființe care în mod normal stîrnesc frica sau obligă la prundență – un șarpe, un străin, o pisică sau un cîine – au fost admise în apropiere fără ezitare); 4 – diminuarea agresivității; 5 – instalarea unei stări de docilitate; 6 – uneori apare agnozia vizuală; 7 – deseori apare hipersexualitatea cu tendințe de a se acupla cu animale imature, animale de același sex sau animale de specii diferite. Această combinație de efecte este denumită sindromul Klüver–Bucy.

Funcțiile hipocampului

Hipocampul prezintă numeroase legături cu aproape toate formațiunile limbice: amigdala, septum, corpii mamilari, hipotalamusul. Cu acesta din urmă legătura se realizează în dublu sens prin fornix. Aproape orice tip de excitant senzitiv provoacă o activare instantanee a diferitelor zone ale hipocampului, care transmite apoi, în special, prin fornix, semnale eferente spre hipotalamus și alte zone din cadrul sistemului limbic. În felul acesta, hipocampul ca și amigdala, poate fi considerat ca un canal, prin intermediul căruia diferite semnale senzoriale ar putea declanșa reacții adecvate din partea sistemului limbic.

Excitarea diferitelor regiuni ale hipocampului poate produce mișcări involuntare tonice sau clonice în diferite părți ale corpului. Uneori determină reacții de furie sau alte reacții emoționale. Stimularea hipocampului declanșează și fenomene de hipersexualitate. Asupra funcției adenohipofizare manifestă, îndeosebi, un rol inhibitor (Hefco).

În paginile anterioare a fost expus și rolul probabil al hipocampului în procesul de învățare.

Funcțiile cortexului limbic

Cortexul limbic reprezintă zona corticală cea mai puțin cunoscută. Acest cortex funcționează ca o zonă intermediară, prin care semnalele corticale sînt transmise sistemului limbic. Deci, se consideră că scoarța limbică funcționează ca o arie asociativă în controlul comportamentului.

Ca și în cazul altor zone din cadrul sistemului limbic, prin stimularea anumitor porțiuni ale cortexului limbic se pot evoca aproape toate modelele de comportament, care au fost descrise și pentru zonele sistemului limbic subcortical. De asemenea, extirparea unor zone corticale limbice poate cauza modificări persistente în comportamentul animalului.

Extirparea scoarței temporale. Cînd se extirpă bilateral scoarța din zona anterioară a lobului temporal, se lezează și amigdala, moment ce determină apariția sindromului Klüver–Bucy, discutat în paginile anterioare.

Extirparea zonei posterioare a scoarței orbitofrontale. Ablația acestei zone provoacă frecvent insomnie și hipermobilitate.

Extirparea girusului cingulat anterior și a girusului subcalos. Aceste zone reprezintă porțiuni ale sistemului limbic, care fac legătura între scoarța cerebrală prefrontală și structurile limbice subcorticale (fig. 165). Distrugerea bilaterală a

acestor circumvoluţiuni dezinhibă centrii furiei din zonele septală şi hipotalamică. Ca urmare, animalul devine vicios şi gata oricînd de atac.

Pe baza datelor actuale, se poate conchide că regiunile corticale ale sistemului limbic ocupă, în privinţa controlului modelului comportamental, o poziţie asociativă intermediară între funcţiile restului zonelor neocorticale şi ale structurilor limbice subcorticale. De exemplu, în scoarţa temporală anterioară se găsesc, în special, zone asociative gustative şi olfactive. În girusul parahipocampic, ca urmare a prezenţei ariei Wernicke din lobul temporal posterior, există tendinţa asocierilor complexe auditive şi asocierea complexă a gîndurilor. În cortexul cingulat, există dovezi care atestă participarea acestei zone în asocierea senzitivo-motorie.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul XVII

Sistemul nervos vegetativ şi funcţia vegetativă a hipotalamusului

Prin sistem nervos vegetativ (SNV) se înţelege componenta eferentă a sistemului nervos, care reglează muşchii netezi, miocardul, glandele exo- şi endocrine, aferenţele senzoriale (inervarea receptorilor senzitivi), metabolismul (inervarea adipocitelor şi a hepatocitelor) şi modulează funcţia imună (inervează organele limfoide). Fibrele aferente viscerale, care transmit semnale senzitive din viscere, nu sînt considerate părţi ale SNV.

Sub aspect funcţional, activităţile SNV şi ale celui somatic sînt adesea inseparabile. Integrarea funcţiilor vegetative cu funcţiile de relaţie se realizează la nivelul formaţiei reticulate a trunchiului cerebral, diencefalului, sistemului limbic şi a neocortexului.

Hipotalamusul reprezintă o arie majoră a creierului, care controlează activitatea SNV. El controlează şi multe funcţii vegetative, care se realizează nu numai prin intermediul SNV ca, de exemplu, reglarea greutăţii corporale, a echilibrului hidric sau reglarea majorităţii glandelor endocrine. Toate aceste funcţii ale hipotalamusului, alături de cele care sînt mediate direct de SNV, alcătuiesc funcţiile vegetative ale hipotalamusului.

Organizarea SNV

Din punct de vedere funcţional, SNV constă din două părţi: **sistemul vegetativ simpatic** (SVS) şi **sistemul vegetativ parasimpatic** (SVP). Între ele există o serie de diferenţe: 1 – **Localizarea intranevraxială:** neuronii preganglionari ai SVS se află în coloanele intermediolaterale ale măduvei toracice şi zonei lombare superioare (segmentele $T_1 - L_3$) şi în porţiunea mediană a substanţei cenuşii intermediare din zona lombară superioară, iar SVP este localizat în măduva sacrală ($S_2 - S_4$) şi în trunchiul cerebral. Fibrele preganglionare ale parasimpaticului cranian se ataşează nervilor III, VII, IX şi X. Peste 80% din totalul fibrelor parasimpatice se află în nervul vag. Fibrele parasimpatice sacrale formează nervul pelvic (fig. 178, 179). Cercetările electrofiziologice din ultimele decenii au precizat, însă, că întregul nevrax, de la scoarţa cerebrală şi pînă la măduva sacrală, conţine numeroase elemente neuronale vegetative izolate sau grupate sub formă de nuclei simpatici şi parasimpatici. 2 – **Localizare extranevraxială:** ganglionii vegetativi simpatici formează lanţul ganglionar laterovertebral **(paravertebral)**, prevertebral **(colateral)** şi periferic (ganglioni simpatici **terminali**), ultimii fiind aşezaţi mai aproape de organe viscerale, în special în apropierea rectului şi a vezicii urinare. În cadrul ganglionilor colaterali intră **ganglionul celiac** (solar sau semilunar), localizat lîngă artera celiacă, **ganglionul mezenteric superior** şi **inferior**, localizaţi caudal de arterele respective. Ganglionii SVP sînt localizaţi mai aproape de organele pe care le inervează **(ganglioni paraviscerali)** sau chiar în interiorul organului pe care îl inervează **(ganglion intravisceral)**. De aceea fibra preganglionară la SVS este mai scurtă

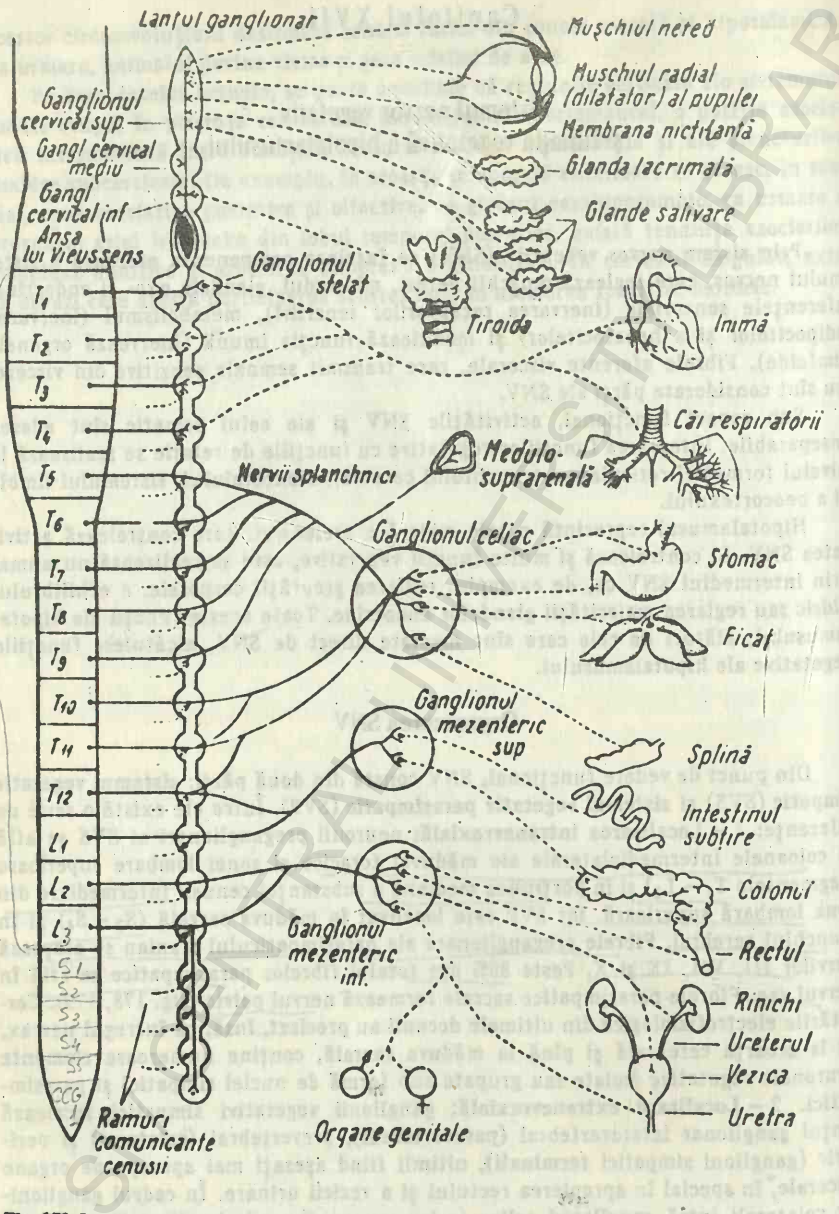


Fig. 178. Localizarea sistemului vegetativ simpatic

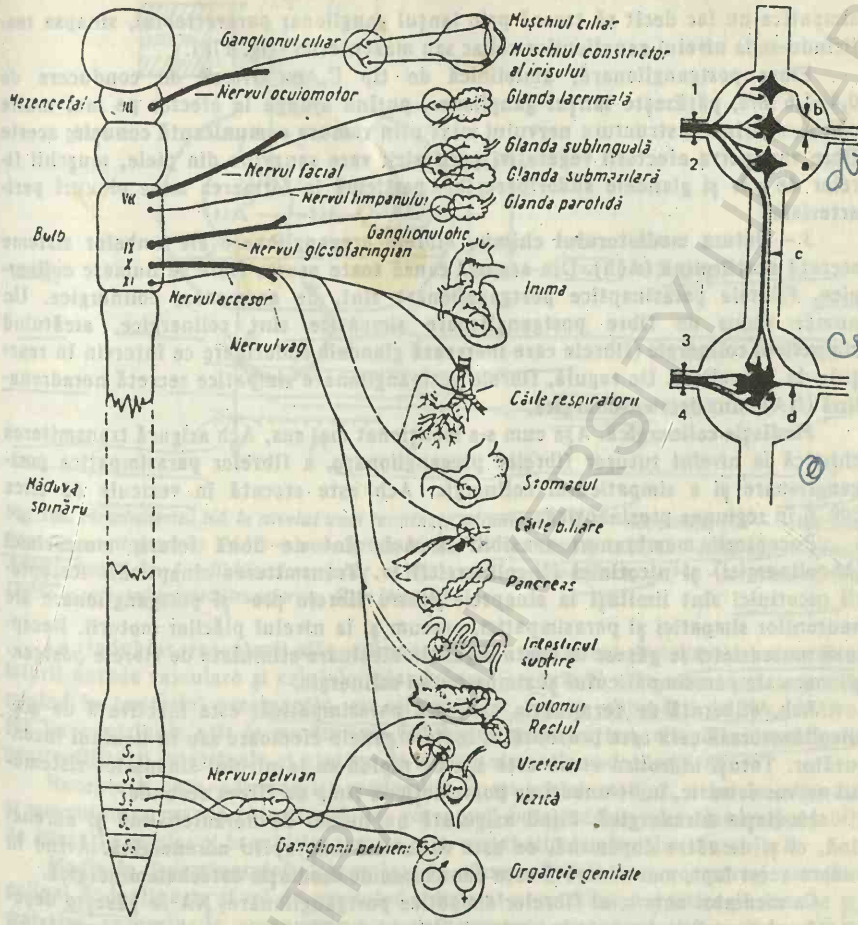


Fig. 179. A — organizarea SVP. B — divergența (fibra 1 sinapsează cu neuronul a, b, c) și convergența (fibrele 2, 3 și 4 sinapsează cu neuronul d)

decît fibra postganglionară; la SVP fibra postganglionară este, de regulă, foarte scurtă (fig. 179).

La nivelul ganglionilor, fibrele preganglionare simpatice fac sinapsă cu circa 30 neuroni ganglionari simpatici. Pe de altă parte, același neuron postganglionar poate fi excitat prin fibre preganglionare de la mai mulți neuroni (fig. 179 B). În felul acesta se realizează o amplă divergență și convergență a semnalelor, în sensul că o singură celulă nervoasă poate inerva mai multe organe, iar pe de altă parte, același organ poate fi inervat prin mai mulți neuroni preganglionari. Fibrele preganglionare sînt mielinizate, de tip B, cu viteză de conducere de 3–14 m/s. Ele pătrund în lanțul de ganglioni prin ramura comunicantă albă. Unele fibre preganglionare

simpatice nu fac decît să treacă prin lanţul ganglionar paravertebral, sinapsa realizîndu-se la nivelul ganglionilor celiac sau mezenterici (fig. 178).

Fibra postganglionară, amielinică de tip C, cu viteză de conducere de 0,4–1,6 m/s, părăseşte lanţul ganglionar, putînd ajunge la efector pe mai multe căi: a – revine în structura nervului mixt prin **ramura comunicantă cenuşie**; aceste fibre vor inerva efectorii vegetativi periferici: vase sangvine din piele, muşchii firelor de păr şi glandele sudoripare; b – participă la formarea unor plexuri periarteriale.

3 – **Natura mediatorului chimic.** Fibrele preganglionare ale ambelor sisteme secretă **acetilcolină** (Ach). Din această cauză toate aceste fibre se numesc **colinergice.** Filetele parasinaptice postganglionare sînt, de asemenea, colinergice. Un număr redus de fibre postganglionare simpatice sînt colinergice, alcătuind **simpaticul colinergic** (fibrele care inervează glandele sudoripare ce intervin în reacţiile de termoliză). De regulă, fibrele postganglionare simpatice secretă noradrenalină (NA), sînt deci **adrenergice.**

Mediaţia colinergică. Aşa cum s-a menţionat mai sus, Ach asigură transmiterea chimică la nivelul tuturor fibrelor preganglionare, a fibrelor parasimpatice postganglionare şi a simpaticului colinergic. Ach este stocată în vezicule de circa 500 Å în regiunea presinaptică.

Receptorii membranari sensibili la Ach sînt de două feluri: **muscarinici** (M-colinergici) şi **nicotinici** (N-colinergici) (v. Transmiterea sinaptică). Receptorii nicotinici sînt limitaţi la sinapsele dintre fibrele pre- şi postganglionare ale neuronilor simpatici şi parasimpatici, precum şi la nivelul plăcilor motorii. Receptorii muscarinici se găsesc în toate organele efectoare stimulate de fibrele postganglionare ale parasimpaticului şi simpaticului colinergic.

Ach, eliberată de terminaţia nervoasă parasimpatică, este inactivată de **acetilcolinesterază** care este prezentă în toate organele efectoare sau în lichidul înconjurător. Totuşi hidroliza ei nu este aşa de rapidă ca la nivelul sinapselor sistemului nervos somatic, încît uneori ea poate acţiona timp de cîteva secunde.

Mediaţia adrenergică. Fiind asigurată nu numai de noradrenalină şi adrenalină, ci şi de către dopamină, ea este denumită impropriu **adrenergică.** Avînd în vedere acest fapt, mai adecvată este denumirea de **mediaţie catecholaminergică.**

Ca mediator chimic al fibrelor simpatice postganglionare, NA se găseşte depozitată sub formă de granule în varicozităţile terminaţiilor axonale. NA exercită un retrocontrol asupra propriei sale producţii, prin inhibarea tirozinhidroxilazei şi transformării tirozinei în dopamină (fig. 27).

După secreţia NA în spaţiul sinaptic, cea mai mare parte este recaptată printr-un mecanism de pompă şi stocată în granulele presinaptice, după ce a acţionat asupra receptorilor postsinaptici. Restul este catabolizat fie local de către enzimele catechol-O-metiltransferaza (COMT) şi monoaminooxidază (MAO) (fig. 180), fie la nivel hepatic. În citoplasma axonului, NA liberă este inactivată de MAO. De aici necesitatea depozitării în granule şi vezicule a fracţiei recuperate sau nou sintetizate. În afara captării presinaptice, o cantitate redusă de NA este captată postsinaptic.

Se admite existenţa a două tipuri de receptori adrenergici, respectiv **alfa- şi beta-receptorilor adrenergici** cu subtipurile $alfa_1$- şi $alfa_2$- adrenergici şi $beta_1$- şi $beta_2$- adrenergici. Receptorii $alfa_2$- şi $beta_2$- adrenergici, denumiţi şi autoreceptori, au localizare presinaptică şi sînt de cel puţin 3 ori mai sensibili decît cei $alfa_1$- şi $beta_1$- postsinaptici.

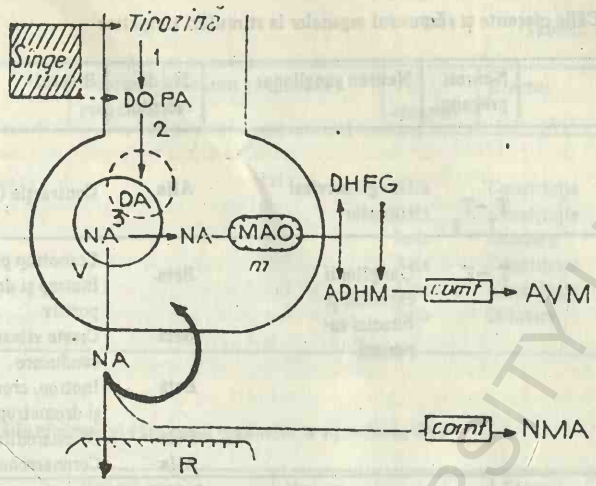


Fig. 180. Metabolismul NA la nivelul unei terminaţii adrenergice. DA — dopamina; NA — noradrenalina; m — mitocondrie; MAO — monoaminooxidaza; V — veziculă; DHFG — dihidroxifenilglicol; ADHM — acid 3, 4 — dihidroximandelic; AVM — acid vanilmandelic; NMA — normetanefrina; COMT — catechol-oximetiltransferaza. (Din Haulică)

La rîndul lor, receptorii alfa$_1$-adrenergici sînt excitatori postsinaptici ai musculaturii netede vasculare şi celulelor glandulare. Receptorii alfa$_2$-adrenergici, predominînd în teritoriul presinaptic, au rol inhibitor asupra eliberării de NA. Activarea lor contribuie atît la producerea inhibiţiei presinaptice, cît şi la deprimarea contractilităţii intestinale şi uterine de natură simpatico-adrenergică.

Receptorii beta$_1$-adrenergici predomină în muşchiul cardiac, celulele adipoase şi musculatura netedă intestinală, iar receptorii beta$_2$-adrenergici sînt responsabili de dilataţia vaselor şi bronhiilor, iar pe plan metabolic de glicoliza musculară.

Mediaţia dopaminergică. Dopamina, în afara calităţii de precursor al noradrenalinei, îndeplineşte şi rol de mediator chimic al unor fibre simpatice periferice şi, mai ales, centrale. În acest sens pledează prezenţa receptorilor dopaminergici în cord, intestin, plămîn, rinichi, ganglionii bazali, căile nigro-rubro-striate etc. Acţiunea sa periferică se exercită asupra a două tipuri de receptori: D_1 — în teritoriul postsinaptic şi D_2 — presinaptic. Prin intermediul receptorilor postsinaptici, dopamina provoacă efecte miorelaxante generale, mai slabe, însă, decît ale adrenalinei şi NA. La nivelul aparatului cardiovascular, dopamina măreşte forţa de contracţie fără să producă tahicardie. Prin receptorii D_2 presinaptici, dopamina inhibă la nivel ganglionar eliberarea NA de către terminaţiile simpatice postganglionare.

Cotransmiţători şi modulatori vegetativi

Un mare număr de dovezi experimentale pledează în favoarea transmiterii neuroumorale duble sau chiar triple. Recent s-a demonstrat prezenţa unui neuropeptid denumit NPY (neuropeptidul Y) în vezicule sinaptice ale terminaţiilor simpatice, eliberat împreună cu NA. Neuropeptidul Y prelungeşte în timp efecte-

Tabelul 3. Căile eferente și răspunsul organelor la stimulări simpatice

Org. efectoare	Neuron pregangl.	Neuron ganglionar	Tip de receptor	Efectul
Ochi. Mușchiul radiar al irisului	T 1 – T 2	Gangl. cervical superior	Alfa	Contracție (midriază)
Inima				
Nodul sinoatrial	T 1 – T 4	Ganglionii cervicali și toracici superiori	Beta	Cronotrop pozitiv, inotrop și dromotrop pozitiv
Nodul atrioventricular			Beta	Crește viteza de conducere
Ventriculi			Beta	Inotrop, cronotrop și dromotrop pozitiv
Coronare			Beta	Coronarodilatație
			Alfa	Coronaroconstricție
Plămîn				
Musculatura bronșică	T 1 – T 6	Ganglioni toracici	Beta	Bronhodilatator
Stomac				
Motilitate	T 5 – T 12	Ganglion celiac	Beta	Inhibiție
Sfincter			Alfa	Contracție
Secreție				Inhibiție
Intestin				
Motilitate	Idem	Ganglion mezenteric superior	Alfa și Beta	Inhibiție
Sfincter				Contracție
Secreție				Inhibiție
Colon descendent → anus	T 12 – L 2	Ganglion mezenteric inferior	Alfa și Beta	
Motilitate				Inhibiție
Sfincter			Alfa	Contracție
Vezica urinară				
Detrusor	Idem	Idem	Beta	Relaxare
Trigon, sfincter			Alfa	Contracție
Organe sexuale masculine	Idem	Idem	Alfa	Ejaculare
Ficat	T 2 – T 12	Celiac și mezenteric superior	Beta	Glicogenoliza
Pancreas				
Acini	T 1 – T 12	Idem	Alfa	Inhibiție
Insule			Beta	Secreție insulină
Glande salivare	T 1 – T 2	Cervical superior	Alfa	Secreție vîscoasă, bogată în mucină
Țesut adipos			Beta	Lipoliză
Glande sudoripare			Alfa	Secreție redusă, localizată

Tabelul 3 (continuare)

Org. efectoare	Neuron pregangl.	Neuron ganglionar	Tip de receptor	Efectul
Arteriole				
Piele, mucoase			Alfa	Constricție
Mușchi scheletici			Alfa	Constricție
			Beta	Dilatare
Glande salivare			Alfa	Constricție
Vene (sistemice)			Alfa	Constricție
			Beta	Dilatare

Tabelul 4. Căile eferente și răspunsul organelor la stimularea SVP

Organe efectoare	Neuron preganglionar	Neuron ganglionar	Efectul
Ochi			
Mușchiul circular al irisului	N. Edinger-Westphal (nerv III)	Canglion ciliar	Contracție (mioză)
Mușchiul circular ciliar			Contracție (vedere de aproape)
Inima			
Nodul sinoatrial	Nucleul motor dorsal al nervului X	Plex cardiac	Scăderea frecvenței
Atrii			Oprirea vagală
Nodul atrioventricular			Scade viteza de conducere
Coronare			Coronarodilatație
Plămîn			
Musculatura bronșică	Idem	Plexurile pulmonare	Contracție
Glande bronșice			Stimulare
Stomac, intestin	Idem	Plexurile intramurale	
Motilitate, tonus			Stimulare
Sfincter			Relaxare
Secreție			Stimulare
Colon, sigmoid, rect, anus	S_2—S_4	Plexurile intramurale sau specifice organelor	
Mișcare			Stimulare
Sfincter			Relaxare
Vezica urinară			
Detrusor	S_2—S_4	Plexurile intramurale	Contracție
Sfincter			Relaxare
Organe sexuale masculine	Idem	Idem	Erecție

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul 4 (continuare)

Organe efectoare	Neuron preganglionar	Neuron ganglionar	Efectul
Pancreas			
Insule	Nucleul motor dorsal nerv X	Idem	Secreție de insulină
Acini			Secreție
Glande salivare			
Parotida	Nucleu salivator inferior	Ganglion otic	Secreție apoasă
Submandibulara, sublinguala	Nucleu salivator superior	Ganglion submandibular	Secreție bogată în enzime
Arteriole			
Piele, mucoase			Dilatare
Mușchi scheletici			Dilatare
Glande salivare			Dilatare

le vasoconstrictoare ale NA. În cazul terminațiilor postganglionare parasimpatice, s-a demonstrat coexistența peptidului VIP (peptidul intestinal vasoactiv) împreună cu acetilcolina. Pe plan funcțional VIP-ul, eliberat odată cu acetilcolina, potențează acțiunile acesteia.

S-a demonstrat că ATP-ul este depozitat și eliberat din butonii sinaptici împreună cu acetilcolina. ATP-ul, cît și produsul său de inactivare adenozină reduc eliberarea acetilcolinei la nivelul butonului sinaptic și limitează în timp efectele acesteia.

4. **Funcțiile sistemului vegetativ.** Unele efecte, care se obțin prin stimularea SVS și SVP, sînt redate în tabelele 3 și 4. De regulă, organele interne prezintă o dublă inervație, cu acțiune antagonică. Sensul reacțiilor vegetative simpatico-parasimpatice este imprimat atît de mediatorii chimici și receptorii membranari asupra cărora aceștia acționează, cît și de particularitățile fizico-chimice și metabolice ale celulelor efectoare. Uneori ambele sisteme vegetative manifestă efecte excitatorii, deci nu sînt antagonice, dar, acționînd asupra unor efectori diferiți (de exemplu, mușchii circulari și radiari ai irisului), se realizează efecte diferite (mioza și respectiv midriaza). Efectorii vegetativi periferici (glandele sudoripare, mușchii netezi de la baza firului de păr, vasele de sînge din piele) prezintă numai inervație simpatică colinergică sau adrenergică.

Glanda medulosuprarenală

Glanda medulosuprarenală, ca parte componentă atît a sistemului endocrin, cît și a sistemului nervos simpatico-adrenergic, reprezintă un ganglion simpatic transformat și constă din neuroni postganglionari modificați. Cînd se excită neuronii preganglionari colinergici, care inervează glanda medulosuprarenală, ea secretă 3 neurohormoni: **adrenalina** (circa 80%), **noradrenalina** și **dopamina**, denumite generic **catecholamine** datorită nucleului catecholic (nucleu fenolic dihidroxilat) comun al acestora. În afara acestora, glandele medulosuprarenale conțin ATP și alte nucleotide, peptide opioide de tipul metenkifalinei și leuenkefalinei, serotonină și alte substanțe biologic active.

Noradrenalina (NA) circulantă exercită aproximativ aceleaşi efecte asupra organelor ca şi stimularea directă simpatică, cu excepţia unei durate de acţiune de circa 5–10 ori mai mari, deoarece inactivarea NA din sîngele circulant este mai lentă.

Adrenalina, de asemenea, exercită aproape aceleaşi efecte ca şi NA cu următoarele diferenţe:

1) În primul rînd, adrenalina manifestă un efect mai puternic asupra activităţii cardiace.

2) În al doilea rînd, adrenalina determină o slabă vasoconstricţie în teritoriul muscular, comparativ cu vasoconstricţia mult mai puternică generată de NA. Avînd în vedere că vasele din teritoriul muscular reprezintă un segment mare din totalul vaselor corpului, această diferenţă prezintă o mare importanţă, deoarece NA măreşte mult rezistenţa periferică la scurgere, prin vasoconstricţia realizată şi, în felul acesta, creşte mult presiunea arterială, în timp ce adrenalina creşte presiunea arterială într-un grad mult mai redus, dar măreşte mult debitul cardiac, datorită efectului exercitat asupra inimii şi venelor.

3) În al treilea rînd, există diferenţe în privinţa acţiunii asupra metabolismului tisular, adrenalina avînd un efect mai puternic. Într-adevăr, adrenalina intensifică rata metabolică peste 100% comparativ cu normalul, mărind excitabilitatea şi activitatea întregului corp. Intensifică glicogenoliza hepatică şi musculară, determinînd hiperglicemie. Catecolaminele au şi un efect lipolitic, mai evident în cazul NA.

În afara reacţiilor metabolice şi cardiovasculare de adaptare la diferite solicitări, catecholaminele medulosuprarenalei produc manifestări psihocomportamentale de frică-fugă sau furie-luptă prin efectul exercitat asupra SNC.

Un rol important în producerea efectelor biologice ale hormonilor catecholaminici revine şi **receptorilor dopaminergici.** Aceştia sînt de două feluri: excitatori (DA_1) şi inhibitori (DA_2). Primii sînt situaţi postsinaptic în cord şi coronare, rinichi, vasele cerebrale şi căile genitourinare. Activarea lor produce natriureză, vasodilataţie şi creşterea contractilităţii miocardice. Receptorii inhibitori sînt localizaţi presinaptic.

Dopamina în doze mici activează şi receptorii $beta_1$-adrenergici de la nivelul fibrelor miocardice, determinînd intensificarea activităţii miocardului. Acestea apar evidente în timpul stresului, cînd medulosuprarenala şi nervii adrenergici devin temporar dopaminergici. În general, descărcările prelungite de catecholamine produc scăderea numărului de receptori adrenergici.

Deci, excitarea medulosuprarenalei produce eliberarea hormonilor, care determină asupra corpului efecte aproape identice cu excitarea simpaticului, cu excepţia unei durate de acţiune mai mari. Ele sînt **substanţe simpaticomimetice.** De regulă, cînd se excită o parte a SNS, se activează într-o oarecare măsură şi medulosuprarenala, fapt ce duce la eliberarea adrenalinei şi NA. Ca urmare, organele vor fi excitate simultan pe 2 căi: direct prin SN vegetativ şi pe cale sistemică prin hormonii medulosuprarenalieni. Cele două modalităţi de excitare se susţin reciproc şi uneori se pot substitui. În felul acesta, denervarea vegetativă a unui organ nu înlătură posibilitatea de control asupra organului respectiv, care se va exercita în acest caz pe cale umorală. Acest dublu mecanism de stimulare reprezintă un factor suplimentar de siguranţă.

Un alt rol important al medulosuprarenalei este acela de a stimula structurile corpului, care nu sînt prevăzute cu o inervaţie directă simpatică. De exemplu,

hormonii medulosuprarenalieni pot determina o creştere a ratei metabolice a tuturor celulelor corporale, cu toate că numai unele din ele prezintă inervaţie simpatică.

Tonusul simpatic şi parasimpatic

SNV se află într-o continuă stare de activitate, care constituie tonusul simpatic sau parasimpatic. De exemplu, datorită tonusului simpatic, vasele sangvine se află într-o stare de constricţie, prin care se ajunge la o reducere pînă la 1/2 din diametrul lor maxim. Prin modificarea tonusului simpaticului se poate regla motricitatea vaselor ce prezintă numai inervaţie simpatică: prin creşterea tonusului simpatic apare vasoconstricţia, iar prin scăderea lui – vasodilataţia. Tonusul SVS poate fi întreţinut de secreţia continuă de adrenalină şi NA de către medulosuprarenală.

Hipersensibilitatea la mediatori chimici a organelor vegetative denervate. După denervarea simpatică sau parasimpatică a unui organ, acesta devine pentru circa o săptămînă mult mai sensibil la acetilcolină sau noradrenalină circulantă. Acest fenomen poartă numele de **hipersensibilitate de denervare.** Hipersensibilitatea diferitelor organe este diferită; la unele creşte peste 10 ori. Se pare că acest fenomen se datorează creşterii numărului receptorilor de la nivelul organelor efectoare.

REFLEXELE VEGETATIVE

Calea aferentă este asemănătoare cu cea a reflexelor somatice, neuronul senzitiv de pe traseul rădăcinii posterioare sau al nervilor cranieni putînd fi un neuron viscero- sau somatosenzitiv. **Neuronul eferent,** deci motor, este considerat **neuronul ganglionar** de la nivelul ganglionilor vegetativi. Între aceşti doi neuroni se interpune un **neuron intercalar** (Schmidt) şi **neuronul preganglionar.** Deci, arcul reflex vegetativ prezintă cel puţin 2 sinapse la nivelul măduvei spinării, în timp ce reflexele somatice simple (miotatice) prezintă o singură sinapsă (fig. 181).

În cazul actelor reflexe vegetative simpatice, a căror centri de control superiori sînt situaţi în etajele encefalice, arcul reflex se extinde de la aceşti centri, la centrii medulari şi de aici la efectori (v. Reflexele cardiovasculare).

Reflexele vegetative se pot închide şi extranevraxial, ceea ce face ca lezarea centrului vegetativ intranevraxial să nu suprime reglarea reflexă a funcţiei vegetative (v. Reflexele locale de la nivelul tubului digestiv).

Centrii reflecşi vegetativi, în afara modalităţii neuroreflexe de activare sau inhibare, pot fi excitaţi şi prin **stimulări locale centrale,** de natură fizică, chimică, hormonală etc. De exemplu, compresia bulbului, produsă de o tumoare sau de hipertensiune intracraniană, determină bradicardie; anemia acută a bulbului sau a măduvei spinării excită centrii simpatici.

Un loc aparte în reglarea locală a funcţiilor vegetative îl ocupă reflexele de axon. Ele nu sînt reflexe adevărate, deoarece pe traseul lor nu intră şi celula nervoasă (fig. 182). După cum se observă în fig. 182, fiecare fibră senzitivă (dendrită) se ramifică într-un număr variabil de terminaţii dendritice, care se distribuie atît la piele, cît şi la vasele din zona respectivă. Cînd se aplică un stimul nociv

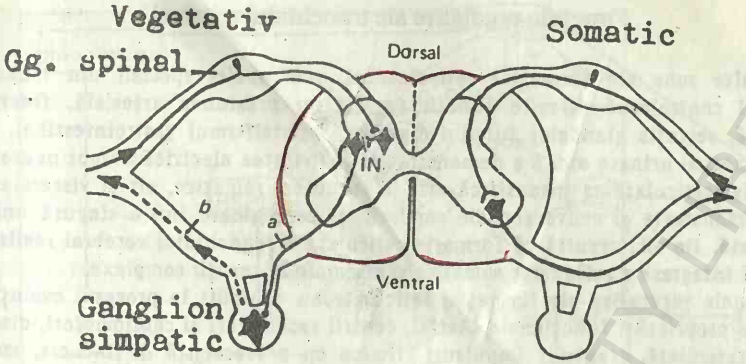


Fig. 181. Comparaţia arcului reflex vegetativ cu arcul somatic. IN — neuron intercalar; a — fibra preganglionară; b — fibra postganglionară (Schmidt)

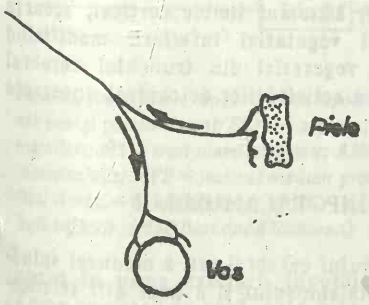


Fig. 182. Reflex de axon

pe piele, impulsul care apare se transmite ascendent (ortodromic) pînă la locul de bifurcaţie a fibrei senzitive, de unde coboară apoi antidromic pe traiectul fibrelor din jur, pînă la vasele sangvine, producînd o vasodilataţie locală.

Principalul răspuns al reflexului de axon este hiperemia pielii pe o suprafaţă de 5–10 mm în jurul zonei iritate. În felul acesta, reacţiile de axon asigură creşterea fluxului sangvin în zona agresionată, în vederea grăbirii procesului de refacere.

Reacţia de solicitare sau reacţia la stres a SN simpatic

Deseori zone întinse ale SNV se excită simultan, fenomen denumit **descărcare în masă.** Descărcarea în masă a SNS produce o creştere a activităţii multor funcţii corporale, printre care creşterea presiunii arteriale, creşterea aportului de sînge spre organele în activitate, creşterea ratei metabolice a celulelor, creşterea glicemiei, a coagulabilităţii sîngelui şi chiar a activităţii psihice. Totalitatea acestor efecte permit organismului de a efectua o activitate fizică mult mai mare decît ar fi posibil în alte condiţii. Deoarece stresul fizic, de regulă, activează sistemul simpatic, se poate afirma că un rol de bază al SVS este acela de a pune la dispoziţia corpului o cantitate suplimentară de energie în stările de stres, ceea ce poartă denumirea de **reacţia de solicitare sau reacţia la stres a sistemului nervos simpatic, sau efect ergotrop.**

Funcţiile vegetative ale trunchiului cerebral

Multe zone ale formaţiei reticulate şi unii nuclei speciali din trunchiul cerebral controlează diferite funcţii vegetative: presiunea arterială, frecvenţa cardiacă, secreţia glandelor tubului digestiv, peristaltismul gastrointestinal, contracţia vezicii urinare etc. S-a demonstrat că activitatea electrică a unor neuroni ai formaţiei reticulate se intensifică atît la stimulări somatice, cît şi viscerale. Au fost demonstrate şi convergenţele corticale şi cerebeloase într-o singură unitate reticulată. De aici rezultă că formaţia reticulată a trunchiului cerebral realizează o primă integrare a reflexelor somatice şi viscerale în reacţii complexe.

Zonele vegetative ale formaţiei reticulate au dobîndit în procesul evoluţiei o serie de proprietăţi funcţionale. Astfel, centrii vasomotori şi cardiomotori, din formaţia reticulată, transmit impulsuri ritmice cu o frecvenţă de 1–3 c/s, menţinînd tonusul vascular. Alţi neuroni reticulari, ca cei ai centrului respirator, au dobîndit proprietatea unui automatism, cu caracter ritmic, care întreţine ventilaţia pulmonară.

Datorită fenomenului de convergenţă de la nivelul formaţiei reticulate, reflexele cu centrii în această zonă se adaptează informaţiilor extero- şi interoceptive.

Centrii vegetativi superiori (hipotalamusul, sistemul limbic cortical, scoarţa cerebrală) pot transmite semnale în centrii vegetativi inferiori, modificînd activitatea organelor vegetative. Deci, centrii vegetativi din trunchiul cerebral constituie într-un mare grad şi o staţie de releu a activităţilor de control, integrate la nivelele superioare ale creierului.

FUNCŢIILE VEGETATIVE ALE HIPOTALAMUSULUI

Centrii vegetativi, situaţi la nivelul trunchiului cerebral sau a măduvei spinării, se află sub influenţa coordonatoare a hipotalamusului şi a unor arii telencefalice, din conlucrarea cărora se creează tabloul general al modurilor variate de ajustare comportamentală şi vegetativă. Hipotalamusul poate îndeplini acest rol, datorită multiplelor informaţii pe care le primeşte din diverse surse (fig. 183), prin integrarea cărora elaborează comenzi ce vor fi trimise spre efectori, pe de o parte, pe cale nervoasă, folosind căile de legătură dintre centrii vegetativi hipotalamici şi centrii vegetativi situaţi în etajele inferioare, iar pe de altă parte, pe cale umorală, folosind ca efector hipofiza – atît adenohipofiza, cît şi neurohipofiza – care se află sub controlul direct al hipotalamusului. Influenţarea funcţiei adenohipofizei de către hipotalamus se realizează prin intermediul neurosecreţiilor acestuia. Datorită neurosecreţiei atît de dezvoltate la nivelul unor grupe celulare hipotalamice, el realizează un tip major de integrare a sistemului endocrin cu sistemul nervos. Calea finală comună a SN cu sistemul endocrin se află la nivelul eminenţei mediane hipotalamice, care reprezintă locul unde unele neurosecreţii hipotalamice (cele produse de neuronii parvocelulari) sînt eliberate din terminaţiile axonice şi trecute în capilarele vaselor porthipofizare, calea de legătură cu adenohipofiza (Popa, Fielding).

În privinţa naturii vegetative a hipotalamusului, părerile nu sînt unanim acceptate. Hess (premiul Nobel 1949) consideră că hipotalamusul efectuează 2 funcţii diferite: ergotropă (zonă dinamogenă) şi trofotropă. Reacţia ergotropă

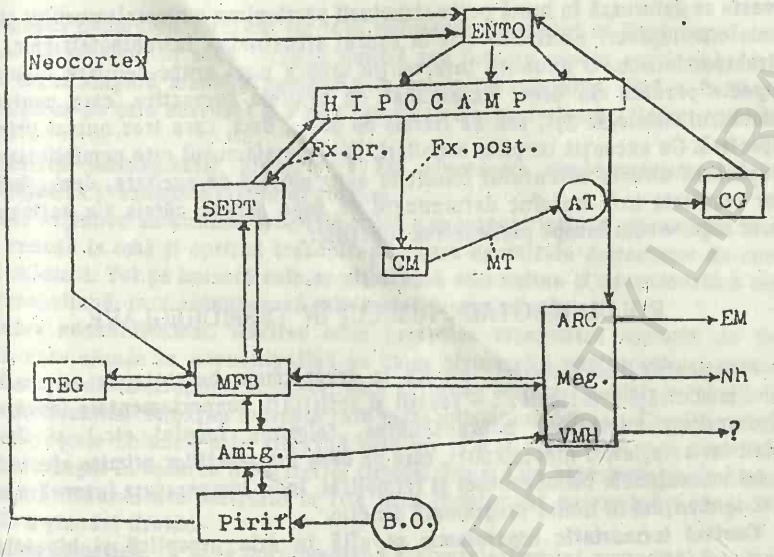


Fig. 183. Principalele conexiuni ale hipotalamusului. ENTO — aria entorinală; Fx. pr. Fx. post. — fornix pre- şi postcomisural; SEPT — septum; AT — n. anterior talamic; CG — girus cingulat; CM — corpi mamilari; MT — tract mamilotalamic; ARC — n. arcuat; EM — eminenţa mediană; TEG — tegmentum mezencefalic; MFB — fascicul median prozencefalic; Mag. — neuroni magnocelulari; Nh — neurohipofiza; Amig. — n. amigdalieni; VMH. — n. ventromedian hipotalamic; Pirif. — cortex piriform; B. O. — bulb olfactiv. (Modificat după Raisman)

apare în urma excitării hipotalamusului posterior, care are natură simpatică. Calea nervoasă de bază, prin care zonele hipotalamice simpatice influenţează sistemul simpaticmedulosuprarenalian, constituie fasciculul longitudinal dorsal al lui Schütz, care se întinde pînă la nivelul măduvei spinării.

Reacţia trofotropă se obţine în urma excitării regiunii hipotalamice anterioare, care are natură parasimpatică. Excitarea ei produce efecte asemănătoare cu a sistemului parasimpatic (mioză, bradicardie, bradipnee, hipotensiune, intensificarea activităţii motorii şi secretorii digestive, depozitarea de glicogen hepatic şi sinteza de ATP). Deci, se realizează efecte anabolice, de asimilare, caracteristice somnului şi digestiei.

Efecte parasimpatice se obţin şi după stimularea zonei hipotalamice laterale. Astfel, hiperactivarea ei, în urma secţionării legăturilor dintre zona mediană şi laterală hipotalamică, determină hipersecreţie de insulină (Hefco, Jitariu, Rotinberg). Calea de bază, prin care se realizează efectele parasimpatice, trece prin fasciculul median prozencefalic (MFB), localizat la nivelul hipotalamusului în zona lui laterală.

Rolul hipotalamusului, în reglarea diferitelor funcţii vegetative, va fi expus în detaliu cu ocazia prezentării funcţiei respective. Aici vom insista numai asupra unor funcţii vegetative. Trebuie să subliniem de la început că, în ciuda numeroaselor cercetări efectuate, nu toate funcţiile hipotalamusului sînt bine precizate.

Aceasta se datorează în bună parte structurii particulare a hipotalamusului şi a numeroaselor legături existente atît în cadrul structurilor intrahipotalamice, cît şi extrahipotalamice. O anumită intervenţie asupra unei grupe celulare hipotalamice poate produce un efect determinat de celulele respective, care controlează parametrul fiziologic dat, sau de fibrele de pasaj, deci, care trec numai prin zona respectivă. Cu excepţia corpilor mamilari, tot hipotalamusul este nemielinizat, fapt ce uşurează difuzia curentului folosit în experienţele de excitare, deci, obţinerea unor rezultate care nu sînt determinate de zona asupra căreia s-a acţionat. Cu aceste rezerve vom începe prezentarea funcţiilor.

ROLUL HIPOTALAMUSULUI ÎN TERMOREGLARE

Menţinerea homeostaziei termice la organismele homeoterme se realizează prin 2 modalităţi principale: 1 – reacţii şi activităţi comportamentale (construirea adăposturilor, migraţiile, îmbrăcămintea, folosirea focului etc.) şi 2 – prin centrii termoreglatori hipotalamici, care pe baza informaţiilor primite ajustează în aşa fel mecanismele termogenezei şi termolizei, încît temperatura internă a corpului să se menţină în limita programată genetic.

Centrul termostatic hipotalamic se află în aria preoptică şi hipotalamică anterioară (POAH), unde sînt localizaţi termodetectorii de cald şi rece. Informaţiile termice, integrate la acest nivel, declanşează activităţi motorii hipotalamice, care conduc mecanismele de termoliză şi termogeneză în vederea menţinerii homeotermiei.

Centrul termolitic (antitermic) se află localizat în zona POAH, iar **centrul termogenetic** – în zona hipotalamică posterioară. Lezarea centrului termolitic determină hipertermie, care poate duce la moartea organismului, în timp ce lezarea centrului termogenetic provoacă o scădere a temperaturii pînă la 28°C.

Centrul termolitic poate fi informat atît pe cale reflexă, prin semnalele termice transmise de la termodetectorii de cald şi rece, situaţi în tegument sau unele organe interne, cît şi direct de temperatura sîngelui ce irigă aria POAH. Într-adevăr, dacă se introduce în această zonă o termodă, un dispozitiv tubular în formă de U, prin care poate circula apa cu o anumită temperatură, prin intermediul căreia încălzim sau răcim local zona POAH, pot fi evocate reacţiile ce apar în mod obişnuit în urma expunerii organismului la cald sau rece.

Centrul termogenetic din hipotalamusul posterior poate fi informat prin semnalele termice sosite direct de la termoreceptori, cît şi prin informaţiile integrate în prealabil la nivelul POAH. El nu reacţionează la acţiunea directă a temperaturii sîngelui care îl irigă sau la variaţia temperaturii din termodă, implantată în această zonă.

Efectorii centrilor hipotalamici

Centrul termolitic acţionează, pe de o parte, prin calea simpatică colinergică, a cărei origine este în hipotalamusul anterior şi care declanşează secreţia sudorală, iar pe de altă parte, prin inhibarea centrului termogenetic din hipotalamusul posterior. Hipotalamusul posterior, fiind de natură simpatică, prin inhibarea lui se reduce tonusul simpatic, fapt ce produce o vasodilataţie periferică, prin care se

accentuează deperdiţia termică, iar prin reducerea tonusului se diminuează termogeneza. La şobolan, în zona termică neutră sau într-un mediu ambiant cald, aria POAH poate singură menţine temperatura internă a corpului, fără a fi necesară influenţarea pe cale nervoasă a zonei hipotalamice posterioare (Hefco, Rotinberg, Iluc).

Centrul termogenetic prezintă 3 căi efectoare: **simpatoadrenergică**, prin **adenohipofiză şi somatică** (frisonul termic).

Prin acţiunea **sistemului simpatic** apare o vasoconstricţie şi piloerecţie (importanţă redusă la om) şi oprirea transpiraţiei, care constituie mecanisme de conservare a căldurii. Tot pe această cale se eliberează adrenalina şi noradrenalina medulosuprarenaliană, care accentuează rata metabolismului celular.

Calea adenohipofizei. Răcirea ariei preoptice intensifică secreţia de tiroliberină, care ajunge în adenohipofiză pe calea sistemului porthipofizar, intensificînd secreţia de tirotropină. Aceasta, prin acţiunea asupra tiroidei, intensifică secreţia de tiroxină. Tiroxina măreşte rata metabolismului celular. Creşterea termogenezei pe cale chimică prin tiroxină este un proces mai lent, care necesită un timp îndelungat în vederea hipertrofiei tiroidei urmată de hipersecreţie de hormoni tiroidieni. Expunerea animalului la frig timp îndelungat determină o creştere cu 20–40% a glandei tiroide.

Calea somatică. În zona dorsomediană a hipotalamusului posterior, în apropierea peretelui ventriculului al treilea, se află **centrul frisonului.** Această arie este în mod normal inhibată de aria POAH. Prin răcirea ariei POAH, centrul frisonului se excită şi transmite comenzi la motoneuronii radiculari spinali, care determină iniţial o creştere a tonusului muscular şi în paralel o creştere cu 50% a producţiei calorice globale. Odată cu creşterea tonusului muscular peste valoarea critică, începe frisonul termic, prin care termogeneza se intensifică cu 200–400%.

Termogeneza prin frison termic este neeconomă pentru organism, deoarece mişcările aerului înconjurător, datorită tremurăturilor, intensifică termoliza. De aceea la organismele aclimatizate la frig se intensifică termogeneza chimică, paralel cu reducerea termogenezei musculare.

Între centrii termoreglatori hipotalamici şi formaţia reticulată există legături funcţionale strînse. Ea poate acţiona direct asupra ariei POAH prin tractusurile noradrenergice, ce pleacă din trunchiul cerebral şi trec prin zona hipotalamică laterală, sau prin intermediul scoarţei cerebrale. Este cunoscut că solicitările psihice şi alte influenţe intercentrale interferează cu termoreglarea (febra din emoţii).

REGLAREA ECHILIBRULUI HIDRIC

Hipotalamusul reglează echilibrul hidric prin 2 căi separate: 1 – prin crearea senzaţiei de sete, care duce la ingestia de apă şi 2 – prin controlul excreţiei de apă prin urină.

Setea reprezintă un mecanism reglator al presiunii osmotice a mediului intern. Centrul setei este localizat în hipotalamusul anterior, laterocaudal faţă de nucleul supraoptic. Stimularea electrică a acestei zone la unele animale (capre) declanşează reacţia de sete şi necesitatea de a bea; ingestia hidrică persistă în tot timpul stimulării şi poate fi repetată de multe ori.

Leziunile centrului setei determină diminuarea sau abolirea senzaţiei de sete (adipsia) şi a consumului de lichide.

Stimularea centrului setei se face pe două căi independente, una determinată de hipertonia osmotică a lichidelor organismului, şi cealaltă, de scăderea volumului lichidelor extracelulare (hipovolemie).

Hipertonia osmotică. Injectarea unor soluţii hipertone de NaCl în centrul setei produce polidipsie intensă care poate ajunge pînă la intoxicare cu apă. Creşterea presiunii osmotice a lichidelor circulante este sesizată de **osmosodioreceptorii lui Verney**, localizaţi la nivelul hipotalamusului, care declanşează senzaţia de sete. Osmosodioreceptorii sînt localizaţi şi în circulaţia porthepatică, care intervin înaintea celor centrali.

Ca o consecinţă a hipertoniei lichidului extracelular, se produce **deshidratarea intracelulară** care contribuie la formarea senzaţiei de sete; setea de natură hiperosmotică este denumită şi **sete intracelulară.** Deshidratarea celulară este percepută nu numai de osmoreceptorii hipotalamici, ci şi de cei de la nivelul mucoasei bucofaringiene sub formă de uscăciune a gurii, care, de obicei, e asociată cu senzaţia de sete. Stimulii bucofaringieni sînt consideraţi a fi declanşatori ai comportamentului adecvat ingestiei de lichide, participînd la aceasta prin aferenţele nervilor IX şi X, ce vor activa în final centrul setei (fig. 184).

Centrii hipotalamici primesc informaţii şi de la chemoreceptorii carotidieni, dovadă fiind culegerea biopotenţialelor din centrii setei în urma injectării soluţiei hipertonice în carotidă.

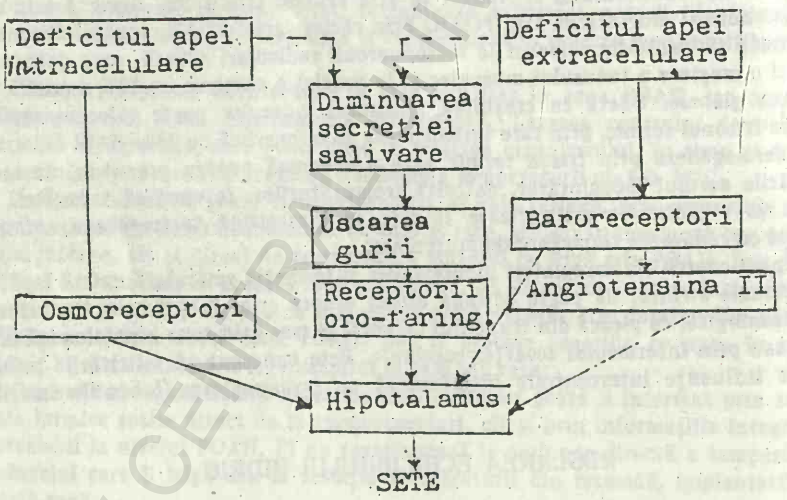


Fig. 184. Producerea senzaţiei de sete

Hipovolemia. Scăderea volumului lichidului extracelular stimulează centrul setei, folosind alte căi decît cele folosite în cazul creşterii presiunii osmotice (fig. 184). De exemplu, hemoragia determină creşterea ingestiei hidrice, chiar dacă osmolaritatea plasmei nu este modificată.

Efectul depleţiei lichidelor extracelulare asupra setei este mediat de **sistemul renină-angiotensină.** Se admite că hipovolemia determină descărcarea de renină care, prin acţiune asupra angiotensinogenului plasmatic, generează angiotensina I

şi apoi angiotensina II, substanţă care reacţionează asupra unei arii receptoare diencefalice – **organul subfornical** – stimulînd prin această arie centrul setei (Fitzsimons). După Anderson, angiotensina ar acţiona direct asupra neuronilor centrului setei şi a celor care sintetizează ADH-ul.

Angiotensina acţionează, de asemenea, şi asupra **organului vasculosum a ariei terminale** cu acelaşi efect. Ambele zone sînt organe circumventriculare, situate în afara barierei hematoencefalice şi dotate cu o mare permeabilitate datorită prezenţei de capilare fenestrate, prin intermediul cărora neurosecreţiile pătrund în circulaţie.

Blocanţii angiotensinei nu blochează complet setea ca răspuns la hipovolemie, fapt ce dovedeşte că baroreceptorii din cord şi vase sînt, de asemenea, implicaţi.

Senzaţia de sete dispare în leziuni diencefalice, dar şi în stări de alterare a conştiinţei sau de depresiune, moment ce dovedeşte şi implicarea altor factori în comportamentul setei, cum ar fi cei psihologici.

Oprirea ingestiei hidrice se realizează prin inhibiţie reflexă a centrului setei, atît prin stimuli buco-faringo-esofagieni (animalele cu fistulă esofagiană prezintă o dispariţie a setei ce durează 15 minute), cît şi prin stimuli gastrici, generaţi de distensia stomacului, cu efect de durată mai mare.

Controlul hipotalamic al cantităţii de apă eliminată prin urină se realizează prin cantitatea de hormon antidiuretic (ADH) secretat de nucleii supraoptici şi paraventriculari hipotalamici. Mecanismul este declanşat tot de osmoreceptori şi de baroreceptori de pe traiectul aparatului circulator, îndeosebi cei din atriul stîng şi circulaţia pulmonară.

Deshidratarea osmoreceptorilor, determinată de creşterea presiunii osmotice a lichidelor extracelulare, determină excitarea lor. Semnalele plecate de la osmoreceptori sînt transmise prin tractul hipotalamo-hipofizar în neurohipofiză, determinînd eliberarea ADH-ului. Deshidratarea intensifică şi sinteza de ADH (Fendler, Hefco, Lissak). La nivel renal, ADH-ul intensifică reabsorbţia apei la nivelul tubului contort distal şi colector, ceea ce va determina scăderea presiunii osmotice a plasmei, deci revenirea la normal. Modificări de sens opus ale presiunii osmotice a mediului intern inhibă secreţia de ADH, fapt ce duce la o poliurie temporară, pînă cînd excesul de apă este eliminat.

Excitarea voloceptorilor (receptori de volum), inervaţi de nervul vag, inhibă secreţia de ADH. Cînd scade volemia (hemoragii, deshidratare), presiunea sangvină scade, salvele de impulsuri de la voloceptori diminuează, iar cantităţile de ADH, eliberate în circulaţie, cresc. În reglarea secreţiei de ADH se pare că receptorii de volum joacă un rol mai important decît osmoreceptorii.

ROLUL HIPOTALAMUSULUI ÎN REGLAREA METABOLISMELOR

Rolul hipotalamusului în reglarea metabolismului glucidic

Datorită rolului deosebit de important al glucozei circulante, ca una din sursele energetice de bază ale celulelor nervoase, organismele şi-au dezvoltat în decursul evoluţiei, alături de mecanisme periferice de reglaj şi mecanisme centrale de control al concentraţiei glucozei din sînge (glicemia). Un rol de prim rang în această privinţă îl ocupă hipotalamusul.

Receptorii

La nivelul ariei hipotalamice mediane (HM) şi la nivelul ariei hipotalamice laterale (LH) au apărut **glucoreceptori** (glucosenzori, Schade), a căror excitant specific pare a fi diferenţa arterio-venoasă a glucozei, care reprezintă un indiciu al cantităţii de glucoză utilizată de organism la un moment dat. Existenţa glucoreceptorilor a fost dovedită prin metode electrofiziologice (Oomura şi col.) prin leziuni specifice cu aurotioglucoză a n. ventromedian hipotalamic (Mayer), prin acumulare de glucoză marcată cu C^{14} (Panksepp).

Hipotalamusul poate fi informat şi pe cale nervoasă prin semnalele transmise de la **glucoreceptorii periferici.** Astfel de glucoreceptori există în intima diferitelor vene (Ban). Glucoreceptorii hepatici (Niijima) trimit în mod tonic, prin intermediul nervului vag, informaţii referitoare la conţinutul glucozei circulante, modulînd activitatea centrilor hipotalamici ai foamei din zona hipotalamusului lateral şi avînd un efect inhibitor asupra zonei HM. Frecvenţa de descărcare a glucoreceptorilor hepatici este invers proporţională cu nivelul glicemiei, deci, ei informează, îndeosebi, despre scăderea concentraţiei glucozei, avertizînd SNC despre condiţiile nefavorabile care se instalează.

Informaţii privind starea metabolismului glucidic pot fi obţinute şi din cunoaşterea stării în care se află alţi reglatori ai metabolismului glucidic. Zona externă a **eminenţei mediane** conţine axoni ai neuronilor din nucleul arcuat, prevăzuţi cu **receptori ai insulinei** (Houten Van şi col). De asemenea, **aria postrema,** lipsită de barieră hematoencefalică, deci expusă acţiunii insulinei din sînge, prezintă dendrite prevăzute cu receptori la insulină (Houten van şi col.) (fig. 185).

Căile eferente

Pe baza informaţiilor integrate la nivelul hipotalamusului, se elaborează comenzi care vor pune în funcţiune mecanismele hiper- sau hipoglicemiante, în vederea restabilirii normoglicemiei. Hipotalamusul poate interveni în reglarea metabolismului glucidic, folosind trei căi majore:

1 – calea hipotalamo-parasimpatică hipoglicemiantă;

2 – calea hipotalamo-simpatică hiperglicemiantă;

3 – calea hipotalamo-hipofizară hiperglicemiantă.

Calea hipotalamo-parasimpatică hipoglicemiantă. Zonele parasimpatice ar putea afecta metabolismul glucidic atît pe cale nervoasă directă (Miller), cît şi prin controlul secreţiei de insulină (Hefco, Jitariu, Rotinberg). Stimularea electrică sau chimică, prin injectarea acetilcolinei în hipotalamusul lateral, produce hipoglicemie. Calea pentru efectuarea acestei reacţii presupune participarea nervului vag, al cărui nucleu de origine este legat de LH. Fibrele vagale se termină pe hepatocite, pe tractul gastrointestinal şi pe insulele pancreatice. Stimularea nervului vag determină hiperinsulinemie.

Zona hipotalamică laterală (LH) parasimpatică ar putea afecta secreţia de insulină şi pe cale umorală, prin factorul insulinosecretor, extras din LH (Martin şi col.).

Zona laterală hipotalamică afectează metabolismul glucidic şi pe cale nervoasă directă. S-a constatat că stimularea zonei LH intensifică glicogenogeneza hepatică, prin mărirea activităţii sintetazei I. Acest efect poate fi reprodus şi în urma stimulării directe a nervului vag, la animale pancreatectomizate şi suprarenalecto-

mizate, ceea ce indică acțiunea directă a terminațiilor nervoase asupra ficatului (Schimazu).

Deci, ori de cîte ori crește nivelul glicemiei, în afara acțiunii directe a glucozei asupra celulelor beta pancreatice, soldată cu creșterea insulinemiei, sînt excitați și centrii glicoreglatori hipotalamici, care prin intermediul nervului vag și al factorului insulinosecretor determină hipersecreție de insulină, urmată de scăderea concentrației glucozei sangvine.

Calea hipotalamo-simpatică hiperglicemiantă. S-a constatat că neuronii glucosenzitivi din zona HM răspund la hipoglicemie, printr-o activare a sistemului vegetativ simpatic, prin intermediul căilor ce părăsesc hipotalamusul prin zona caudală și laterală. De aici ele trec prin mezencefal și punte, interacționează cu neuronii localizați pe planșeul celui de al IV-lea ventricul, de unde se continuă în măduva spinării, pe căi polisinaptice, pînă la neuronii preganglionari din coarnele laterale, iar de aici prin nervii splanhnici. Fibrele preganglionare ale nervilor splanhnici fac conexiuni directe cu medulosuprarenala, iar cele postganglionare, din ganglionul celiac, sinapsează cu hepatocitele, insulele pancreatice și cu celulele sistemului endocrin difuz din tubul digestiv. Efectul cel mai rapid al controlului nervos, atît simpatic, cît și parasimpatic, implică ficatul. Stimularea HM intensifică glicogenoliza. Microinjectări de noradrenalină în HM sporesc cantitatea de fosforilază A hepatică, printr-un mecanism beta-adrenergic. Acest efect a fost observat și în urma stimulării nervului simpatic, în absența pancreasului și a medulosuprarenalei, ceea ce indică posibilitatea acțiunii directe a sistemului simpatic asupra metabolismului glucidic. Prin alfa receptorii pancreatici, sistemul simpatic exercită o acțiune inhibitorie asupra secreției de insulină.

Această cale prezintă o importanță deosebită în situațiile în care organismul este supus unor solicitări. În condiții de repaus, izolarea mecanică a zonei hipotalamice simpatice de restul SNC nu modifică glicemia (Hefco, Rotinberg, Jitariu).

Calea hipotalamo-hipofizară hiperglicemiantă. După cum vom vedea ulterior, hipotalamusul prin neurosecrețiile sale controlează sinteza și secreția hormonilor tropi hipofizari. Acești hormoni intensifică direct sau prin intermediul glandelor țintă neoglucogeneza, glicogenoliza, sau inhibă consumul periferic de glucoză, fapt ce duce la creșterea glicemiei. Se pare că efectul hiperglicemiant al unor hormoni tropi (de exemplu, corticotropina), care uneori poate duce chiar la instalarea unui diabet steroid, se exercită prin intermediul glandelor țintă (corticosuprarenala în cazul ACTH-ului), efectul direct al hormonului trop fiind hipoglicemiant, care se exercită atît per se, cît și prin secreție de insulină (Hefco, Jitariu, Rotinberg). Acest efect al ACTH-ului ne apare ca o necesitate fiziologică de contrabalansare a acțiunii glucocorticoizilor, în vederea menținerii homeostaziei glucozei.

Efectul neuropeptidelor asupra glucoreglării

Indiferent de calea vegetativă folosită, SNC utilizează, în ultima instanță, 2 mecanisme de comunicare cu organele efectoare: 1 – neurotransmisia directă, ce implică monoamine și peptide, care servesc ca mesageri chimici între terminația nervoasă și celulele periferice și 2 – prin intermediul neurohormonilor, mecanism ce presupune secreția aminelor sau polipeptidelor, de către terminația nervoasă, în circulația locală sau sistemică. Mediatorii neuropeptidici din SNC își exercită efectul glucoreglator, îndeosebi, prin acțiunea lor de mediator chimic sau

paracrin (hormon local) şi nu prin mecanismul hormonal clasic, de secreţie în fluxul sangvin. Astfel, deşi somatostatina din SNC este eliberată în circulaţia porthipofizară, somatostatina din circulaţia periferică are originea în tractul digestiv şi pancreas (Schusdziarra şi col.).

Somatostatina a fost izolată iniţial din hipotalamus, avînd efect inhibitor asupra secreţiei somatotropinei. Ulterior, s-a constatat că ea este prezentă şi în alte zone ale SNC, şi în stomac, şi în pancreas, avînd un puternic efect glucoreglator. Receptorii beta- adrenergici şi colinergici stimulează secreţia de somatostatină din celulele D pancreatice, iar receptorii GABA din celulele D mediază efectul inhibitor asupra secreţiei de somatostatină.

Administrată exogen, somatostatina are un efect inhibitor asupra secreţiei multor hormoni implicaţi în glucoreglare, şi anume: insulina, glucagonul, polipeptidul pancreatic, gastrina, peptidul inhibitor gastric şi secretina.

Unele rezultate experimentale arată că şi somatostatina din SNC prezintă un efect glucoreglator. În condiţii bazale, administrarea centrală a somatostatinei nu influenţează glicemia. Totuşi, administrată în combinaţie cu beta- endorfină sau bombezină, ea înlătură efectul hiperglicemiant al acestor substanţe.

Neurotensina este un tridecapeptid, identificat iniţial în hipotalamus, iar ulterior, în tractul digestiv. Administrată sistemic, determină hiperglicemie, glicogenoliză hepatică, creşterea secreţiei de glucagon şi inhibarea secreţiei de insulină. Injectarea sa în SNC nu afectează glicemia.

Endorfinele şi encefalinele stimulează secreţia insulinei şi inhibă secreţia somatostatinei. Encefalina exercită un efect stimulator asupra neuronilor din zona hipotalamusului median (HM) şi un efect inhibitor asupra neuronilor glucosenzitivi din zona LH. Aceasta sugerează că zona HM ar reprezenta zona nervoasă ce mediază răspunsul hiperglicemic al endorfinelor.

Bombezina este un tetradecapeptid, izolat din pielea de broască. Corespondentul ei de la mamifere ar fi un peptid format din 27 aminoacizi, prezent în tractul gastrointestinal şi hipotalamus, care prezintă o mare omologie în zona C-terminală. Administrată sistemic, determină hiperglicemie, efect mult amplificat prin administrarea intracisternală.

Tiroliberina (TRH) este larg răspîndită în SNC, în tractul digestiv şi în pancreas. Administrată central, TRH determină hiperglicemie şi creşterea concentraţiei glucagonului, adrenalinei şi a noradrenalinei.

Efectul altor peptide. La şobolan, nucleul ventromedian hipotalamic (VMH) conţine un peptid, care este secretat în mediul de incubare şi inhibă secreţia insulinei. De asemenea, a fost identificat, în VMH, un peptid eliberator de glucagon, diferit de neurotensină sau substanţa P.

Rolul hipotalamusului în reglarea metabolismului lipidic

Implicarea hipotalamusului în instalarea obezităţii datează încă din sec. al XIX-lea, cînd au fost observate cazuri de obezitate, produse de leziuni ale hipotalamusului.

Odată cu perfecţionarea metodelor de abordare a hipotalamusului, s-a constatat că cele mai mari modificări ale metabolismului lipidic apar în urma intervenţiilor asupra zonei VMH. Lezarea acestui nucleu sau a nucleului paraventricular (n. PVH), porţiunea parvocelulară, determină instalarea sindromului hipo-

talamusului median (HM) caracterizat prin: 1 – obezitate asociată, la animale adulte, cu hiperfagie şi spor în greutate; 2 – hipo- sau normodipsie; 3 – modificări ale funcţiei adenohipofizare, concretizate prin concentraţii scăzute de STH şi TSH, hipersecreţie de ACTH şi respectiv de glucocorticoizi; 4 – hiperinsulinemie; 5 – hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, concentraţii crescute ale acizilor graşi liberi şi esterificaţi; 6 – modificări metabolice ca: oxidarea crescută a glucozei în ţesutul adipos, hepatic, muscular şi incorporarea ei în lipide, utilizarea oxidativă foarte scăzută a acizilor graşi; 7 – modificări ale motilităţii animalului, manifestate prin scăderea activităţii spontane şi a metabolismului bazal.

Mecanismele hipotalamice implicate în liporeglare. Zona HM poate afecta metabolismul lipidic prin influenţa sa asupra comportamentului alimentar; prin modificarea motilităţii şi a metabolismului bazal; prin neurosecreţiile sale, care vor afecta funcţia adenohipofizei şi a glandelor ţintă; prin secreţia factorului mobilizator al lipidelor sau pe cale nervoasă directă.

Pornind de la hiperfagia care se instalează la animalele adulte, în urma leziunilor HM, unii autori au sugerat că hiperfagia ar reprezenta factorul major responsabil de instalarea obezităţii. Totuşi, obezitatea a fost observată şi la şobolani cu leziuni ale HM în condiţiile normofagiei. Chiar şi în cazul unei hipofagii, observată la şobolani înţărcaţi cu leziuni ale VMH-ului, s-a evidenţiat, în ficat şi în ţesutul adipos, o lipogeneză crescută.

Rolul deosebit al insulinei în patogenia sindromului de obezitate este argumentat de multiple dovezi experimentale. Astfel, vagotomia subdiafragmatică sau lezarea celulelor B pancreatice cu ajutorul aloxanului, la şobolani la care s-a instalat obezitatea ca urmare a leziunii sau a deconectării HM, aboleşte sau diminuează considerabil obezitatea iniţială (Hefco, Rotinberg). Efectul insulinei asupra metabolismului lipidic se datorează atît acţiunii **lipogenetice şi antilipolitice** a insulinei, cît şi mecanismului hipotalamic implicat în **controlul ingestiei de alimente**, insulina acţionînd atît asupra zonei HM, cît şi a zonei LH (centrul foamei), moment ce ar putea explica intensificarea ingestiei de alimente în urma administrării insulinei.

Deşi numeroase date experimentale atestă participarea insulinei ca factor primordial în apariţia obezităţii, unele cercetări relativ recente limitează sfera de acţiune a acestui mecanism în patogenia acestui sindrom. Astfel, s-a constatat că la şobolani cu leziuni ale HM, care au fost ţinuţi în inaniţie 48 de ore, timp în care insulinemia revine la valori normale, ţesutul adipos şi hepatic continuă conversia mărită a glucozei în lipide.

Aceste constatări sugerează existenţa altor mecanisme hipotalamice ca, de exemplu, mecanismul neurogen, care acţionează direct asupra reglării metabolismului lipidic. Posibilitatea intervenţiei directe, pe cale nervoasă, a hipotalamusului în controlul metabolismului lipidic, este argumentată de descrierea conexiunilor anatomice ale zonei hipotalamice mediane cu sistemul vegetativ simpatic şi ale zonei hipotalamice laterale cu sistemul parasimpatic. Stimularea zonei HM determină scăderea concentraţiei fosfolipidelor şi a colesterolului total, iar stimularea zonei LH determină creşterea fosfolipidemiei, colesterolemiei şi a trigliceridemiei. Rolul sistemului vegetativ a fost demonstrat şi pe fragmente de ţesut adipos izolat, la care irigaţia şi inervaţia s-au păstrat intacte. Ţesutul adipos prezintă o bogată inervaţie, în special simpatică. Simpatectomia unilaterală determină instalarea obezităţii în partea denervată.

Şi fibrele parasimpatice postganglionare ajung la nivelul ficatului şi al ţesutului adipos. Sistemul parasimpatic exercită un efect anabolic asupra metabolismului lipidic. Deci, modificările metabolismului lipidic, în sindromul HM, s-ar datora, în primul rînd, creşterii tonusului parasimpatic.

Zona HM ar putea afecta metabolismul lipidic şi pe cale umorală, prin intermediul **factorului mobilizator al lipidelor**, cu acţiune adipokinetică. Se pare că acest factor intervine în condiţii normale de viaţă, deoarece gradul obezităţii, care apare după izolarea hipotalamusului median, cînd factorul continuă să fie secretat, este mai redus comparativ cu acela produs la lezarea n. VMH (Hefco, Rotinberg, Artenie).

Canalele informaţionale ale structurilor hipotalamice liporeglatoare. Pe baza unor supoziţii ce dau o explicaţie a modalităţii de activare a unor structuri hipotalamice angrenate în reglarea altor procese, cum ar fi, de exemplu, ingestia de alimente, putem încerca o extrapolare a acestora şi asupra metabolismului lipidic. În acest context, presupunem că activarea zonei HM se realizează printr-un mecanism feedback chimic, datorită sensibilităţii neuronilor din zona HM, atît la concentraţia glucozei, insulinei şi a aminoacizilor, cît şi la concentraţia unor metaboliţi lipidici critici circulanţi, în special a acelora care pot fi corelaţi cu stocarea sau utilizarea lipidelor corporale din depozite. În favoarea acestei ipoteze pledează rezultatele experimentale obţinute pe perechi parabiotice, unde partenerul nelezat suferă influenţa concentraţiilor ridicate de lipide, din plasma partenerului cu n. VMH lezat, manifestînd o anorexie pronunţată. După cum vom vedea în continuare, deoarece există o bună corelaţie între consumul de alimente şi concentraţia acizilor graşi neesterificaţi (AGN) din sîngele circulant, se pare că **liporeceptorii hipotalamici** ar fi sensibili la concentraţia AGN, exercitînd în felul acesta un control lipostatic al ingestiei de alimente.

Informarea centrilor hipotalamici liporeglatori s-ar putea realiza şi pe cale nervoasă, prin **factorul liponeurostatic.** Acumularea lipidelor în adipocite ar putea excita terminaţiile senzitive de la acest nivel, care generează semnale de informare a centrilor hipotalamici cu privire la mărimea depozitelor adipoase.

În concluzie, se poate afirma că structurile hipotalamice liporeglatoare sînt părţi ale unui aparat complex de circuite nervoase interconectate, care, împreună, formează un „lipostat", reglînd metabolismul lipidic în strînsă legătură cu starea balanţei energetice a organismului, pe care o conectează la funcţia de termoreglare, cu reglarea comportamentului alimentar, la funcţia psihomotorie a organismului.

Rolul hipotalamusului în reglarea metabolismului proteic

Literatura de specialitate cuprinde puţine date experimentale privind implicarea structurilor hipotalamice în reglarea metabolismului proteic. Astfel, stimularea zonelor hipotalamice simpatice duce la creşterea proteinelor serice, în timp ce stimularea zonelor parasimpatice, nu produce modificări evidente (Morimoto).

Leziuni bilaterale ale n. VMH induc un sindrom specific, caracterizat şi prin modificări în compoziţia masei corporale. La aceste animale, paralel cu acumularea lipidelor corporale, are loc o scădere semnificativă a masei proteice musculare. În aceste condiţii experimentale, s-a evidenţiat o excreţie crescută de azot, ca urmare

a intensificării gliconeogenezei hepatice pe seama aminoacizilor.

Din cele expuse mai sus rezultă că metabolismul proteic suferă modificări, în special, în urma afectării zonelor hipotalamice simpatice, care includ şi n. VMH.

Teoretic, hipotalamusul poate afecta metabolismul proteic, prin modificarea activităţii sistemului endocrin şi/sau pe căi nervoase directe. După cum vom vedea la capitolul Sistemul endocrin, unii hormoni manifestă o acţiune predominant anabolică, în timp ce alţii manifestă un efect catabolic.

În afară de mecanismele neuroendocrine, hipotalamusul poate interveni în reglarea metabolismului proteic şi prin intermediul căilor nervoase directe. În acest sens pledează o serie de rezultate experimentale. S-a constatat că stimularea n. VMH induce modificări în activitatea unor enzime hepatice în sensul creşterii activităţii fosforilazei A şi a glucozo-6-fosfatazei, iar stimularea zonei LH intensifică activitatea sintetazei. Efectele obţinute prin stimulări hipotalamice au putut fi reproduse şi prin stimularea nervului vag sau simpatic, în absenţa pancreasului sau a medulosuprarenalei, momente ce indică o influenţă nervoasă directă asupra ficatului. Prin stimularea nervoasă directă, efectele care se obţin sînt mult mai rapide, comparativ cu cele obţinute în urma administrării insulinei sau glucozei. Ban a demonstrat, de asemenea, influenţa directă a SN asupra metabolismului proteic, prin stimularea hipotalamusului sau a unor nervi vegetativi. Cel mai pronunţat efect s-a obţinut în urma stimulării ariei simpatice.

Se pare că, în condiţii de repaus, controlul hipotalamic asupra metabolismului proteic se exercită cu precădere prin neurosecreţiile sistemului parvocelular, care controlează activitatea adenohipofizei. Hormonii adenohipofizari intervin direct sau prin intermediul glandelor ţintă în activarea sau inducerea sintezei enzimelor ce controlează metabolismul intermediar proteic. Afirmaţia are la bază constatarea experimentală potrivit căreia secţionarea fasciculului longitudinal dorsal al lui Schütz, principala cale eferentă a ariei hipotalamice simpatice, prin care hipotalamusul controlează activitatea sistemului vegetativ simpatic, nu influenţează direct proteinemia sau aminoacidemia (Hefco, Artenie).

În ceea ce priveşte canalul informaţional, prin care sînt solicitate structurile hipotalamice implicate în reglarea metabolismului proteic, se pare că, la nivelul hipotalamusului, există **aminoreceptori** specializaţi în recepţionarea anumitor aminoacizi. S-a constatat că injectarea aminoacizilor în HM sau LH stopează rapid hrănirea animalelor flămînde (Panksepp). Cei mai eficienţi aminoacizi s-au dovedit a fi glicina, alanina şi acidul glutamic. Atît glicina, cît şi alanina, aplicate iontoforetic, determină efecte inhibitorii rapide asupra activităţii nervoase. Deci, este verosimil faptul că transmiţătorii aminoacizi din hipotalamus pot media reglarea metabolismului proteic astfel încît canalele informaţionale aminoacide să fie funcţionale.

Aminoreceptori au fost identificaţi şi la nivelul mucoasei intestinale, care ar putea furniza informaţii rapide cu privire la concentraţia aminoacizilor ce se absorb la nivelul tubului digestiv.

În concluzie, se poate afirma că, în condiţii de nesolicitare, hipotalamusul influenţează metabolismul proteic, cu precădere pe cale endocrină. În cazurile în care sînt solicitate modificări rapide ale metabolismului proteic, hipotalamusul poate acţiona direct, pe cale nervoasă.

ROLUL HIPOTALAMUSULUI ÎN CONTROLUL COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

Timp de trei decenii (1940–1970) cercetările fiziologice din domeniul comportamentului alimentar considerau hipotalamusul zonă encefalică majoră, implicată în controlul ingestiei de alimente. Această concepție derivă din observațiile devenite clasice, care au arătat că lezarea hipotalamusului ventromedian (VMH) determină hiperfagie și obezitate, în timp ce lezarea hipotalamusului lateral (LH) cauzează afagie și scăderea greutății corporale. Excitarea acelorași zone, prin intermediul electrozilor implantați cronic, determină efecte inverse: stimularea VMH-ului inhibă alimentarea chiar și la animale flămînde, în timp ce stimularea zonei LH declanșează ingerarea hranei și la animale sătule. Pe baza acestor date, cît și a altor rezultate experimentale, s-a dezvoltat concepția conform căreia hipotalamusul conține doi „centri": un centru al saţietăţii, localizat în zona VMH și un centru alimentar (al foamei), localizat în zona LH, care controlează cînd și cît consumă animalul. Teoria „centrului dublu" hipotalamic a devenit larg acceptată, deoarece părea să explice atît diferite aspecte ale comportamentului alimentar, cît și reglarea balanței energetice. Conform teoriei „centrului hipotalamic dublu", excitarea centrului saţietăţii inhibă pe cale nervoasă centrul foamei, fapt ce duce la stoparea ingestiei de alimente. Ulterior s-a constatat, că la nivelul hipotalamusului, sensul principal de conducere nu este dinspre zona VMH spre LH, ci invers. Se pare că leziunile clasice ale VMH-ului produc hiperfagie nu prin efectul inhibitor asupra LH, ci datorită lezării fibrelor ce leagă hipotalamusul cu etajele nervoase inferioare, fibre care, la nivelul hipotalamusului, trec lateral de VMH. Cu toate că VMH și conexiunile sale nu sînt răspunzătoare de sindromul hiperfagiei, deoarece leziunile limitate la VMH nu determină hiperfagie și creștere în greutate, VMH-ul ar putea fi implicat în unele modificări metabolice asociate cu sindromul leziunii VMH. Fibrele inhibitorii ale alimentației, la nivelul hipotalamusului, au un traseu longitudinal prin regiunea perifornicală hipotalamică, îndreptîndu-se medial spre zona nucleului paraventricular hipotalamic (PVH), porțiunea posterioară parvocelulară.

La nivelul PVN au fost identificați circa 10 subnuclei, care diferă atît în privința compoziției celulare, conținutului în neuropeptide și neuromediatori, cît și în privința conexiunilor aferente și eferente. Numărul imens de legături aferente ale PVN atestă rolul său major în menținerea homeostaziei funcțiilor periferice și intracerebrale. În această privință un rol special îi revine PVN-ului în integrarea informațiilor cu rol major în comportamentul alimentar, în special aferențele gustative și parasimpatice viscerale, primite de la nucleul tractului solitar (NTS), ca și din zonele centrale olfactive și nucleul medial parabrahial (MPBN), cu care prezintă conexiuni bilaterale (fig. 185). Rolul PVN în comportamentul alimentar este susținut și de rezultatele experimentale, care au arătat că lezarea PVN produce hiperfagie și obezitate. Totuși gradul hiperfagiei și al obezității, obținut prin leziunea PVN, este mai redus comparativ cu cele obținute prin secțiuni sagitale sau leziuni mari ale VMH (Hefco, Jitariu). De aici rezultă că PVN nu poate reprezenta unica zonă hipotalamică implicată în sindromul hiperfagiei, obținute în urma lezării HM.

Locul precis de terminare a căii inhibitorii a alimentației rămîne de a fi precizat, dar NTS și nucleul motor dorsal al nervului vag (DX) reprezintă zone posibile. Mediatorul chimic al acestei căi se pare că este oxitocina.

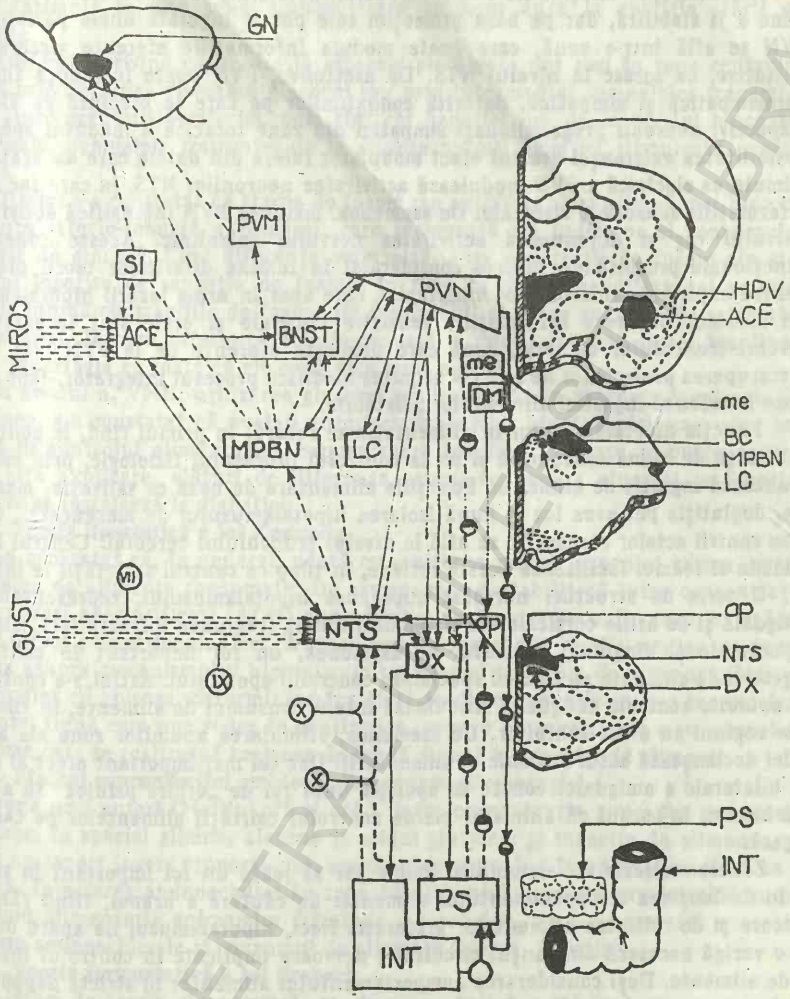


Fig. 185. Conexiunile nervoase ale centrilor bulbari şi ale nucleului paraventricular hipotalamic (PVN). ACE — nucleu central amigdalian; ap. — aria postrema; BC — brachium conjunctivum; BNST — bed nucleus al striei terminale; DM — n. dorsomedian hipotalamic; DX — n. dorsal motor al nervului X; GN — neocortex gustativ; INT — intestin; LC — locus ceruleus; me — eminenţa mediană; MPBN — n. medial parabrahial; NTS — n. tractului solitar; PS — pancreas; PVM — n. talamic postero-ventromedial; SI — substanţa nenumită. Săgeţile întrerupte indică căile aferente, iar cele continui indică căile eferente. VII, IX şi X sînt neuronii senzitivi ai nervilor cranieni respectivi. Cercurile haşurate în partea de sus indică hormonii pancreatici, iar cercurile haşurate în partea de jos indică hormonii nucleului PVN (Akmayev)

Semnificaţia funcţională a căii PVN-rombencefalice, ce inhibă alimentaţia, rămîne a fi stabilită, dar pe baza proiecţiei sale pot fi sugerate unele posibilităţi. PVN se află într-o zonă, care poate modula informaţiile aferente viscerale şi gustative, ce sosesc la nivelul NTS. De asemenea, PVN poate influenţa funcţia parasimpatică şi simpatică, datorită conexiunilor pe care le prezintă cu DX şi, respectiv, neuronii preganglionari simpatici din zona toracică a măduvei spinării. Posibilitatea existenţei acestui efect modulator reiese din datele care au arătat că stimularea electrică a PVN modulează activitatea neuronilor NTS, în care fac releu informaţiile senzoriale viscerale. De asemenea, leziunea PVN intensifică activitatea nervului vag şi diminuează activitatea nervului splanhnic. Aceste conexiuni funcţionale prezintă un interes considerabil în lumina diferitelor teorii propuse pentru explicarea sindromului hiperfagiei, care apar în urma lezării hipotalamusului median. Deoarece informaţiile senzitive viscerale şi orale sînt integrate la nivelul trunchiului cerebral, zonă care primeşte aferenţe de la PVN (fig. 185), întreruperea proiecţiilor de la PVN ar putea modifica procesul integrator, fapt ce ar duce la mărirea ingestiei alimentelor palatabile.

Funcţia hipotalamusului în alimentaţie se referă, în primul rînd, la controlul cantităţii de hrană consumată şi nu la controlul procesului fiziologic, prin care se realizează ingestia de alimente. Funcţiile alimentare de bază ca salivaţia, masticaţia, deglutiţia pot avea loc şi după izolarea hipotalamusului de mezencefal, deoarece centrii actelor respective se află la nivelul trunchiului cerebral. Centrul hipotalamic al foamei facilitează aceste reflexe, în timp ce centrul saţietăţii le inhibă.

O serie de structuri nervoase suprapuse hipotalamusului, reprezentate de amigdală şi de ariile corticale ale sistemului limbic (regiunea infraorbitală, girusul hipocampic şi cingulat) prezintă, de asemenea, un rol important în controlul ingestiei de alimente şi, în mod special, în controlul apetitului. Astfel, s-a constatat că anumite zone ale amigdalei stimulează intens consumul de alimente, în timp ce alte regiuni au efect inhibitor. De asemenea, stimularea anumitor zone ale amigdalei declanşează actul mecanic al alimentării. Dar cel mai important efect al lezării bilaterale a amigdalei constă în apariţia unui fel de „orbire psihică" în alegerea hranei, în sensul că animalul pierde controlul calităţii alimentelor pe care le ingeră.

Zonele corticale ale sistemului limbic par să joace un rol important în special în declanşarea comportamentului alimentar de căutare a hranei, fiind răspunzătoare şi de calitatea alimentelor preferate. Deci, hipotalamusul ne apare numai ca o verigă necesară din lanţul circuitelor nervoase implicate în controlul ingestiei de alimente. Deşi considerarea comportamentului alimentar în strictă dependenţă de un „centru hipotalamic" nu mai este oportună, hipotalamusul reprezintă un releu important, unde se încrucişează circuite nervoase complexe, implicate în controlul ingestiei de alimente şi al metabolismului.

Prezentăm mai jos unele teorii care caută să explice comportamentul alimentar.

1. Teoria glucostatică a lui Mayer.

Mayer a emis teoria glucostatică a controlului ingestiei de alimente, conform căreia factorul care determină apariţia senzaţiei de foame, urmată de ingestia de alimente, ar fi reprezentat de scăderea concentraţiei glucozei din sînge. După cum s-a arătat la reglarea metabolismului glucidic, în zona HM există glucoreceptori, care răspund la mărirea concentraţiei glucozei prin creşterea frecvenţei de descărcare. De asemenea, această zonă hipotalamică concentrează aurotioglucoza, ceea ce

nu se întîmplă în alte zone. Concentrarea glucozei duce la apariţia stării de saţietate.

Informaţii privind concentraţia glucozei circulante pot sosi în zona centrului foamei prin acţiunea directă a glucozei sau prin intermediul semnalelor transmise de la glucoreceptorii periferici, cum sînt cei hepatici sau de la nivelul mucoasei intestinale. Semnalele transmise de la glucoreceptorii hepatici stimulează centrii foamei.

Ulterior s-a constatat că starea de foame sau saţietate se corelează mai bine cu diferenţa arterio-venoasă a glucozei, care reprezintă un indicator al consumului periferic de glucoză. Cînd diferenţa este mică, apar contracţii de foame ale stomacului însoţite de senzaţia de foame, în timp ce creşterea diferenţei arterio-venoase inhibă contracţiile de foame ale stomacului şi apare senzaţia de saţietate. La diabetici, la care diferenţa arterio-venoasă e mică, datorită lipsei insulinei, apare hiperfagia cu toate că glicemia este mult mărită.

La nivelul n. VMH, utilizarea glucozei are loc numai în prezenţa insulinei. De asemenea, s-a constatat că nucleii anteriori şi ventrali hipotalamici, care sînt implicaţi în controlul alimentaţiei, concentrează insulina. Aceasta ar putea constitui o altă explicare, alături de diferenţa arterio-venoasă a glucozei, a hiperfagiei care se instalează la diabetici.

2. **Teoria lipostatică a lui Kennedy.**

S-a constatat că, în general, odată cu creşterea masei ţesutului adipos, scade cantitatea de alimente consumate. De asemenea, s-a stabilit că între concentraţia acizilor graşi neesterificaţi (AGN) şi cantitatea de ţesut adipos din corp există un raport direct proporţional. Deci, AGN-ul sau alt metabolit lipidic similar ar putea acţiona asupra mecanismului hipotalamic reglator al ingestiei de alimente, într-un mod similar cu glucoza, determinînd un efect feedback negativ asupra ingestiei de alimente. După cum vom vedea în continuare, se pare că acesta este mecanismul de bază prin care se realizează **reglarea de lungă durată a ingestiei de alimente.**

3. **Efectul concentraţiei aminoacizilor asupra alimentaţiei.**

După unii autori (Mellinkoff şi col.), între concentraţia anumitor aminoacizi din sînge, în special glicina, alanina şi acidul glutamic şi ingestia de alimente, ar exista un raport invers proporţional, aminoacizii acţionînd în aceeaşi manieră ca şi glucoza. Injectarea aminoacizilor în zona hipotalamică medială sau laterală suprimă rapid alimentaţia animalelor flămînde. La şobolan, nu s-a constatat o corelaţie între aminoacidemie şi consumul de alimente (Hefco, Artenie).

4. **Teoria termostatică a lui Brobeck.**

Alături de teoria glucostatică, teoria termostatică a lui Brobeck are cea mai largă circulaţie.

Este cunoscut că organismele homeoterme consumă mai multe alimente cînd sînt expuse într-un mediu rece. Brobeck a emis teoria termostatică a reglării ingestiei de alimente, sugerînd că animalele mănîncă pentru a-şi menţine temperatura corpului şi stopează consumul de alimente, pentru a evita hipertermia. Reglarea se realizează prin intermediul modificărilor mici ale temperaturii corporale, cauzate de acţiunea dinamică specifică (ADS) a alimentelor. Căldura suplimentară produsă în acest mod, reprezintă un semnal, care influenţează mecanismele hipotalamice reglatoare. Aceste semnale termice n-ar acţiona direct asupra mecanismelor hipotalamice reglatoare a ingestiei de alimente, ci prin intermediul ariei preoptice şi hipotalamice anterioare (POAH), la nivelul căreia se află termodetectorii de cald şi rece. Impulsurile integrate la acest nivel ar afecta în continuare, pe

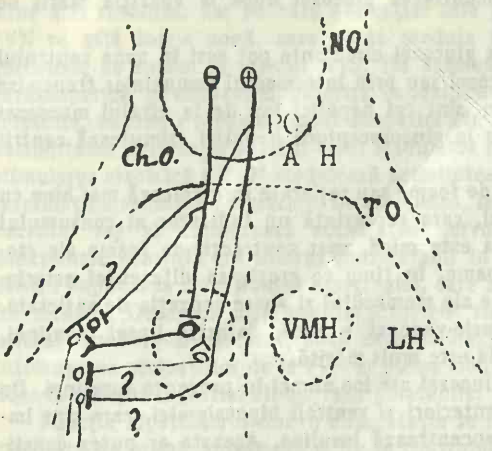


Fig. 186. Legăturile nervoase dintre neuronii sensibili la cald + şi rece — din aria preoptică şi hipotalamică anterioară (POAH) cu centrii hipotalamici, reglatori ai alimentaţiei, propuse de diferiţi autori. VMH — n. ventromedial hipotalamic; LH — zona hipotalamică laterală (centrul foamei). Cu ? sînt indicate legăturile care n-au fost confirmate prin metoda izolării mecanice a zonelor hipotalamice. ⊥ — sinapse inhibitorii; λ — sinapse excitatoare. NO — nerv optic; Ch. O — chiasma optică

cale nervoasă, mecanismele hipotalamice alimentare (fig. 186). Problema participării directe a termoreceptorilor hipotalamici în reglarea ingestiei de alimente constituie încă un subiect controversat.

Pe baza experienţelor de încălzire sau răcire locală a ariei POAH (Spector şi col.) şi de izolare mecanică a centrului termostatic din aria POAH de mecanismul hipotalamic alimentar (Hefco, Rotinberg), s-a conchis că aria preoptică şi hipotalamică anterioară intervine asupra mecanismului alimentar hipotalamic nu prin legăturile nervoase directe dintre aceste arii, ci prin neurosecreţiile sale, în special de tiroliberină, care controlează sinteza şi secreţia tirotropinei. Aceasta din urmă controlează activitatea tiroidei. Aceşti hormoni, prin efectele sale metabolice, afectează mecanismul hipotalamic de control al ingestiei de alimente.

5. Importanţa semnalelor de la receptorii tractului digestiv.

Folosind metoda prînzului fictiv (fistula esofagiană), prin care se evită pătrunderea alimentelor în stomac, s-a constatat că stimularea receptorilor orofaringieni (gustativi şi mecanoreceptorilor excitaţi de actul masticaţiei) declanşează o stare de saţietate, dar de scurtă durată. Saţietatea s-ar putea instala datorită conexiunilor care există între PVN şi rombencefal, care cuprinde NTS, primul releu gustativ encefalic.

Dacă se introduce un balon în stomac, pe care îl umflăm treptat cu aer, starea de saţietate apare mai repede decît după prînzul fictiv. Distensia gastrică constituie un semnal major al stopării ingestiei de alimente. Excitaţiile de la nivelul receptorilor de întindere din stomac, care au fost descrişi de Paintal, sînt conduse prin nervul vag în NTS şi final în zona de saţietate a HM, determinînd apariţia senzaţiei de saţietate. Apariţia senzaţiei de saţietate, cauzată de pătrunderea alimentelor în stomac, s-ar putea să fie mediată şi de secreţia la nivelul tubului digestiv a unor hormoni prezumptivi de saţietate, cum ar fi colecistochinina şi bombezina. Într-adevăr, senzaţia de saţietate apare în faza preabsorbtivă (fig. 188), deci, cu mult înainte ca alimentele să fi suferit transformările digestive la nivelul tubului digestiv şi să fi putut reface homeostazia mediului intern. Totuşi intervenţia acestor 2 mecanisme (receptorii orofaringieni şi gastrici de distensie) nu este indispensabilă şi chiar în absenţa lor sistemele de reglare funcţionează eficient.

Reglarea de scurtă durată şi de lungă durată

Mecanismul de reglare descris se referă la controlul ingestiei de alimente, cu ocazia fiecărui prînz; fapt pentru care a fost denumit **reglare de scurtă durată.** Aşa cum s-a arătat, ea depinde într-o mare măsură de semnale (nervoase, chimice, termice), care ajung la centrii hipotalamici şi creează starea de foame sau saţietate (fig. 187, 188).

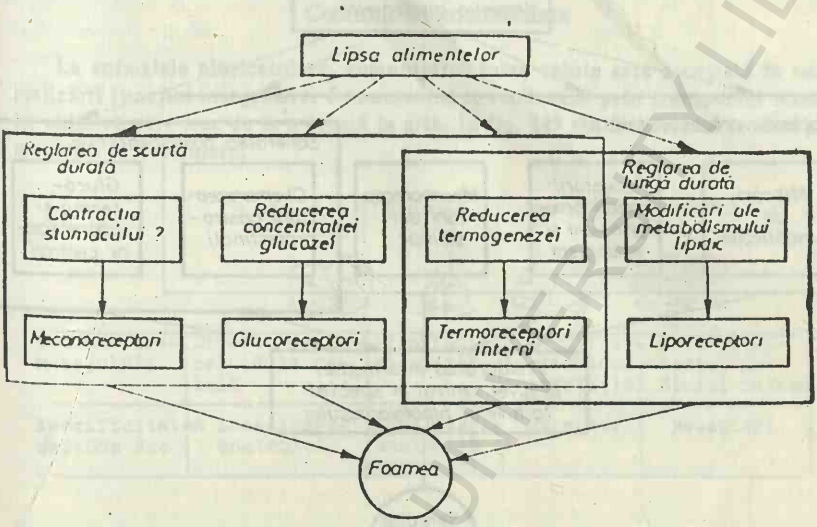


Fig. 187. Producerea senzaţiei de foame. Sînt indicaţi receptorii implicaţi şi excitanţii lor adecvaţi. Reglarea de scurtă şi lungă durată se suprapune parţial prin termogeneză (Schmidt)

Deseori, aportul de energie nu corespunde exact pierderilor, ceea ce duce la modificarea greutăţii corporale. Pe de altă parte, e cunoscut că majoritatea oamenilor şi animalelor menţin greutatea constantă timp de ani de zile. Erorile care apar în reglajul de scurtă durată sînt corectate de reglarea de lungă durată. Acest mecanism de reglare trebuie să se bazeze pe informaţiile cu privire la depozitele energetice, prezente în corp, probabil, majoritatea sub formă de lipide. O dovadă în sensul că rezervele sub formă de lipide pot furniza informaţii mecanismului nervos central de control al alimentaţiei, constituie observaţia că hiperfagia şi obezitatea animalelor după leziuni bilaterale ale HM sînt crescute numai în **faza dinamică,** pînă se atinge un anume nivel, după care are loc o stabilizare a greutăţii şi hiperfagia diminuează treptat (**faza statică**). De aici se poate trage concluzia că un anume depozit de lipide generează un fel de informaţii SNC, care diminuează hiperfagia. Această concluzie este sprijinită şi de observaţia că, dacă provocăm obezitate animalelor prin îndopare, la sfîrşitul alimentaţiei forţate ele nu vor consuma cantitatea normală de alimente, pînă cînd greutatea lor nu va reveni la nivelul de control. Este posibil ca aceste informaţii să fie furnizate sistemului hipotalamic de control, prin concentraţia AGN şi prin factorul liponeurostatic. Deci, reglarea de lungă durată se explică cu precădere prin teoria lipostatică a controlului ingestiei de alimente.

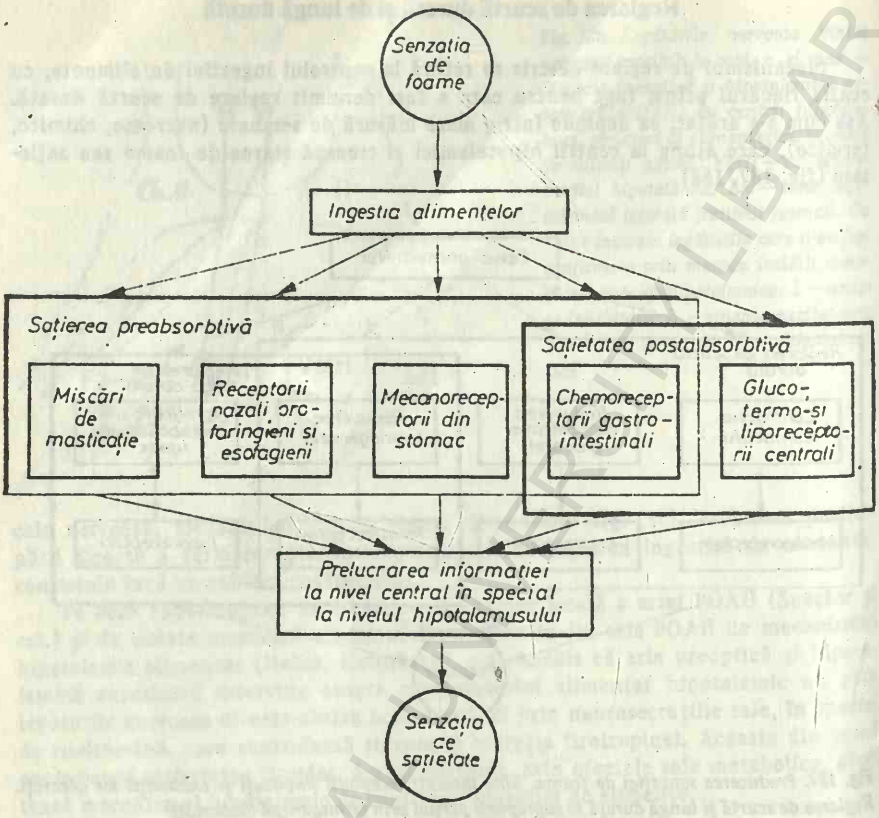


Fig. 188. Producerea senzației de saţietate. Sînt indicaţi receptorii implicaţi în faza preabsorbtivă şi în faza postabsorbtivă. Chemoreceptorii gastrointestinali (glucoreceptori şi receptori la aminoacizi) pot interveni în ambele faze, deoarece pot semnala concentraţia nutrimentelor prezente în tractul digestiv. Mişcările de masticaţie pot interveni în crearea saţietăţii preabsorbtive prin semnalele efe-rente ale copiei centrale, privind programul masticaţiei, sau/şi prin proprioceptorii musculaturii masticatorii

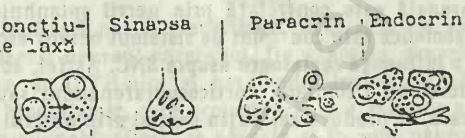
BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul XVIII

Fiziologia sistemului endocrin. Reproducerea

Comunicări intercelulare

La animalele pluricelulare, comunicatea între celule este esenţială în vederea realizării funcţiei integrative. Comunicarea se realizează prin transportul mesagerilor chimici, care trec de la o celulă la alta. În fig. 189 sînt indicate 4 moduri de comunicări intercelulare.



Transmiterea mesajului:	Direct, de la celulă la celulă	Prin fanta sinaptică	Prin difuzie în lichidul interstiţial	Prin mediul intern
Specificitatea depinde de:	Localizarea anatomică	Localizarea anatomică şi receptori	Receptori	Receptori

Fig. 189. Comunicarea intercelulară prin mesagerii chimici

Între celulele adiacente mesagerii chimici pot trece de la o celulă la alta prin **joncţiuni laxe**, fără a pătrunde în lichidul extracelular. Aceste joncţiuni sînt prevăzute cu canale avînd diametrul de circa 2 nm, care permit difuzia unor substanţe, ce nu depăşesc greutatea moleculară de 800. Printre substanţe ce pot difuza în acest mod, se află diferiţi ioni, glucidele, aminoacizii şi chiar AMP_c. Specificitatea efectului este determinată de localizarea anatomică.

Un alt mod de comunicare este cel **paracrin**, în care caz mesagerul chimic pătrunde în lichidul interstiţial, prin intermediul căruia difuzează uneori pe o distanţă considerabilă, acţionînd asupra altor celule. Este foarte posibil ca acest mod de comunicare să existe atît în cadrul sistemului nervos, cît şi al celui endocrin. Caracterul efectelor este determinat de natura receptorilor.

Celelalte 2 moduri de comunicare se referă la **modalitatea sinaptică** sau comunicarea nervoasă, în care mesagerul chimic traversează fanta sinaptică, după care acţionează strict localizat, şi **comunicarea endocrină**, cînd mesagerul chimic pătrunde în sînge şi prin intermediul aparatului circulator ajunge în toate zonele corporale. În cazul sistemului nervos, specificitatea efectelor depinde de localizarea anatomică şi de natura receptorilor, iar în cazul sistemului endocrin, depinde numai de receptori. Prin intermediul SN are loc o transmitere rapidă a mesajelor de la un organ la altul, în timp ce prin sistemul endocrin mesajele ajung mai lent, dar manifestă un efect de mai lungă durată. Ultimul mod de transmitere al

informației este considerat mai vechi din punct de vedere filogenetic, deoarece îl găsim prezent și la organismele vegetale, la care nu există un SN.

Interrelații neuroendocrine

Între SN și sistemul endocrin există multiple interrelații. 1 – Există **structuri nervoase, care îndeplinesc rol endocrin** prin secreția unor hormoni: neuronii magnocelulari și parvocelulari din aria hipofiziotropă hipotalamică; medulosuprarenala, care poate fi considerată ganglion simpatic modificat; sistemul neurosecretor caudal de la pești etc. 2 – Sistemul nervos **controlează** activitatea **sistemului endocrin.** Acest control este evident în cazul adenohipofizei, a cărei funcție este coordonată prin liberinele și statinele hipotalamice. Controlînd funcția adenohipofizei, hipotalamusul reglează indirect și funcția tiroidei, corticosuprarenalelor și a gonadelor. Sistemul nervos afectează și funcția altor glande endocrine. Astfel, glanda medulosuprarenală este controlată prin nervii splanhnici; sistemul renină-angiotensină de asemenea este controlat de sistemul nervos etc. 3 – La rîndul lor **hormonii exercită o influență reglatoare asupra SNC.** Astfel, acțiunea inhibitorie, pe care o exercită hormonii tiroidieni, corticosuprarenalieni sau sexuali asupra secreției adenohipofizare, se produce cel puțin parțial prin efectul hormonilor asupra hipotalamusului, deci a sistemului nervos. Totodată, hormonii acționează asupra neuronilor, inițiind sau modificînd unele tipuri de comportamente instinctive. Un exemplu binecunoscut este cauzat de comportamentul sexual al androgenilor sau estrogenilor. Hormonii tiroidieni, corticosuprarenalieni, gonadali etc. sînt indispensabili unei neuromorfogeneze normale și a supraviețuirii neuronilor din anumite zone nervoase (hipotalamus, măduva spinării etc.). Emotivitatea hipertiroidienilor este determinată de efectul hormonilor tiroidieni asupra excitabilității neuronale.

Relațiile neuroendocrine sînt importante și în timpul dezvoltării și maturizării organismului. S-a constatat că cel puțin la unele specii de animale, expunerea creierului la acțiunea hormonilor înainte sau imediat după naștere, modifică întregul tablou al secreției gonadotrope a adultului, avînd un puternic efect și asupra comportamentului lui sexual. De asemenea, apariția pubertății este controlată de sistemul nervos.

În ultima perioadă de timp tot mai mulți cercetători înclină să considere sistemul nervos și sistemul endocrin ca un sistem unic – **sistem neuroendocrin,** în cadrul căruia se poate diferenția subdiviziunea nervoasă și cea endocrină, cu un număr de varietăți în cadrul fiecărei subdiviziuni. Prezentăm mai jos cîteva dovezi suplimentare, din care a rezultat această concepție.

Cu ajutorul metodelor imunocitochimice și chimice, s-a constatat prezența unor hormoni secretați de hipotalamus (hormoni hipofiziotropi) nu numai la nivelul hipotalamusului, ci și în alte zone encefalice, sau chiar în alte organe. Unii hormoni nu sînt secretați numai de neuroni, ci și de celule epiteliale ale glandelor endocrine. De exemplu, **somatostatina,** descoperită inițial ca hormon hipofiziotrop, a fost identificată în terminațiile protoneuronilor, ce deservesc sensibilitatea cutanată, unde acționează ca mediator chimic, iar celulele D din insulele pancreatice, care sînt celule endocrine, secretă de asemenea somatostatină, care reglează secreția altor hormoni pancreatici într-o manieră paracrină. De asemenea, somatostatina secretată de celulele D din mucoasa gastrointestinală, exercită o puternică influență inhibitorie asupra diferitelor funcții gastrointestinale, acționînd prin intermediul sistemului circulator sau paracrin.

Dopamina, care îndeplineşte rolul prolactostatinei, deci a unui hormon, funcţionează în diverse zone encefalice şi ca neurotransmiţător. Este foarte posibil ca această substanţă să îndeplinească la nivelul SNC şi un rol de mediator paracrin. De exemplu, transplantarea unor neuroni dopaminergici dintr-un creier fetal sau dintr-o medulosuprarenală, în corpii striaţi ai subiecţilor, care suferă de boala Parkinson, ameliorează boala. S-ar putea ca în acest caz, dopamina secretată de neuronii transplantaţi, să acţioneze ca un mediator paracrin şi nu ca un neurotransmiţător.

Gonadoliberina (LHRH) reprezintă de asemenea un polipeptid cu multiple roluri. Cînd este secretată de neuroni în sistemul vascular porthipofizar, îndeplineşte rolul unui hormon clasic. LHRH este secretat la nivelul gonadelor de către celule endocrine tipice. La broască, LHRH a fost identificat la nivelul terminaţiilor nervoase preganglionare ale SN simpatic, îndeplinind rolul unui mediator paracrin.

Unii **hormoni adenohipofizari** pot fi identificaţi şi în celulele endocrine ale tractului digestiv sau în diverşi neuroni encefalici. De exemplu, proopiomelanocortina, molecula precursoare a ACTH-ului şi beta endorfinelor, se găseşte şi în neuronii nucleului arcuat hipotalamic, care proiectează spre talamus sau mezencefal, iar prolactina, hormon adenohipofizar, se găseşte şi în unii neuroni mezencefalici.

Ocitocina şi **vasopresina**, hormoni neurohipofizari secretaţi de hipotalamus, sînt produşi şi de către celulele endocrine din testicule, ovare şi corticosuprarenale. Aceşti hormoni au fost identificaţi şi la nivelul terminaţiilor unor neuroni din nucleul paraventricular, care proiectează în bulb şi măduva spinării, servind ca neurotransmiţători.

Din cele prezentate mai sus, se observă că separarea tradiţională a sistemelor de control în sistem nervos şi sistem endocrin, nu mai poate fi menţinută. Celulele neuroendocrine, care secretă acelaşi mesager chimic, prezintă o largă răspîndire corporală. În anumite zone aceste celule dezvoltă trăsăturile morfologice caracteristice celulelor glandulare, iar în alte zone, dezvoltă trăsăturile morfologice caracteristice neuronilor, secretînd în ambele cazuri acelaşi mesager chimic. Substanţele secretate de neuroni pot servi ca **neurotransmiţători**, iar mesagerii chimici, secretaţi atît de neuroni, cît şi de celulele glandulare, pot acţiona ca **hormoni** sau ca **mediatori paracrini**.

Natura hormonilor

Conform definiţiei clasice, hormonii sînt substanţe chimice, secretate de către o celulă sau un grup de celule glandulare sau neurosecretoare specializate, care ajung prin difuzie sau sînt transportaţi pe distanţe variabile la ţesuturile specifice, asupra cărora acţionează.

Sînt eficace în doze infime. Acţiunea lor reglatoare poate fi atît excitatoare, cît şi inhibitoare, încît termenul **hormon**, care provine din limba greacă (hormao) şi înseamnă „a excita", nu corespunde înţelesului etimologic. De asemenea, termenul **endocrin** a fost adoptat înainte de a se cunoaşte semnificaţia adevărată a acestor mesageri chimici. La vertebrate, glanda endocrină era considerată o glandă lipsită de canale excretoare şi care îşi varsă produsul de secreţie în sînge. În prezent sînt cunoscute secreţii hormonale, care sînt deversate în lichidul interstiţial,

prin intermediul căruia acţionează asupra celulelor adiacente (**funcţie paracrină**), sau chiar asupra celulelor care i-au dat naştere (**funcţie autocrină**).

Primul hormon evidenţiat a fost **secretina**, descoperit în 1902 de către Bayliss şi Starling, care au introdus şi termenul de hormon.

Unii hormoni, cum este cazul somatotropinei sau hormonilor tiroidieni, influenţează toate sau aproape toate celulele organismului, în timp ce alţi hormoni acţionează cu precădere asupra anumitor ţesuturi. Ţesutul, care este influenţat specific de către un anume hormon, se numeşte ţesutul sau **glanda ţintă**. De exemplu, glanda ţintă pentru corticotropina hipofizară este glanda corticosuprarenală.

Din punct de vedere chimic, principalii hormoni pot fi: 1 – **peptidici** (tiroliberina, parathormonul, insulina etc.), **glicoproteici** (tirotropina, folitropina, lutropina etc.), sau care provin dintr-un **aminoacid modificat** (catecolaminele sau hormonii tiroidieni) şi 2 – **hormoni sterolici**, reprezentaţi de steroizii secretaţi de corticosuprarenală, ovar, testicul şi de derivaţi hidroxilaţi ai vitaminei D. Recent acestui grup hormonal i s-au adăugat prostaglandinele, derivate din acidul arahidonic, care acţionează ca hormoni locali.

Mecanismele de acţiune a hormonilor

Hormonii îşi exercită efectele fiziologice în urma interacţiunii cu receptori specifici. Aceşti receptori, care au fost descoperiţi şi studiaţi ca tranductori bio-

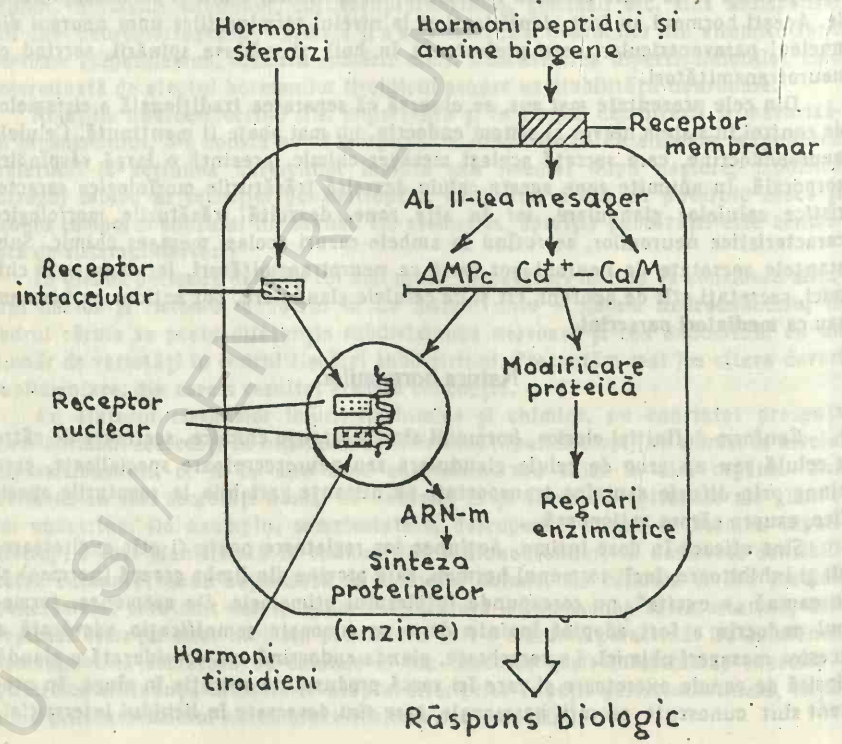


Fig. 190. Căile de acţiune a hormonilor. CaM-calmodulina (West).

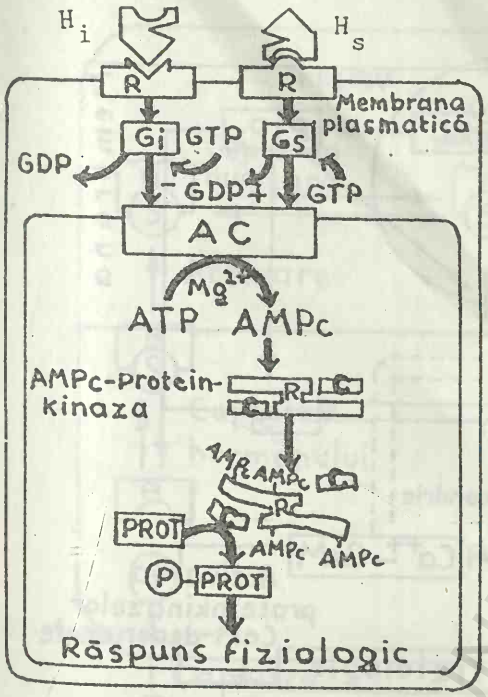


Fig. 191. Mecanismul de activare a proteinkinazelor dependente de AMP_c: H_i – hormon inhibitor; H_s – hormon stimulator; R – receptor hormonal; G – proteina GTP – dependentă; AC – adenilatciclaza; R – unitatea reglatoare şi cele două unităţi catalitice a proteinkinazelor; P-PROT – fosforilarea enzimei (Exton)

logici ai neurotransmiţătorilor (acetilcolina, catecolaminele etc.) (vezi Receptorii metabotropi), s-a dovedit ulterior că intervin şi în transmiterea altor mesaje (endocrine, paracrine, neurocrine, farmacodinamice). Receptorii hormonali pot fi localizaţi pe membranele plasmatice sau intracelular (fig. 190).

Hormonii peptidici hidrosolubili, de regulă, nu pot străbate membranele plasmatice ale celulelor ţintă din care cauză acţionează prin intermediul unor receptori membranari (fig. 190). Un grup de hormoni peptidici acţionează prin intermediul **adenilatciclazei** şi au ca mesager secund AMP_c (ACTH, TSH, LH, FSH, ADH, glucagonul, PTH, secretina, catecolaminele etc.) (fig. 191 şi fig. 22); un alt grup de hormoni peptidici acţionează prin activarea turnover-ului fosfolipidelor membranare şi au ca mesager secund Ca^{2+} şi **calmodulina** (vasopresina, TRH, gonadoliberina etc.) (v. fig. 23, 24 şi fig. 192) şi, în sfîrşit, un alt grup hormonal nu se ştie încă cum acţionează (insulina, hormonul de creştere, prolactina, ocitocona etc.).

Modul de apariţie al AMP_c şi mecanismul său de acţiune, a fost tratat cu ocazia prezentării transmiterii sinaptice (fig. 191 şi fig. 22).

Hormonii care acţionează prin **activarea turnover-ului fosfolipidelor**, acţionează printr-un sistem organizat similar sistemului adenilatciclazei. Astfel, hormonii respectivi interacţionează cu receptorii specifici, prezenţi pe membranele plasmatice, iar complexul receptor-hormon activează proteina reglatoare G (GTP–dependentă), care, la rîndul ei, activează fosfolipaza C (PLC). Sub acţiunea PLC activate, se formează din fosfoinozitoldifosfat (PIP_2) diacilglicerolul (DAG) şi inozitoltrifosfatul (IP_3), ambii compuşi acţionînd ca mesageri secunzi. În continuare DAG stimulează proteinkinaza C (CK). Activarea CK prin DAG necesită prezenţa

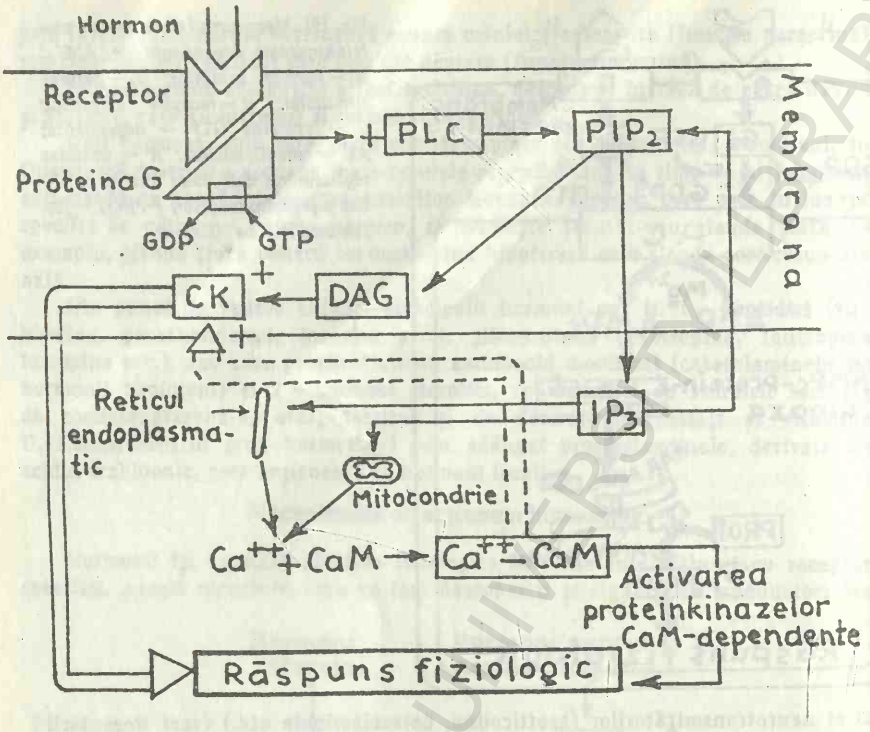


Fig. 192. Translaţia semnului endocrin prin activarea turnover-ului fosfolipidelor membranare. Proteina G – proteina GTP – dependentă; PLC – fosfolipaza C; PIP_2 – fosfoinozitoldifosfat; DAG – diacil- glicerolul; IP_3 – inozitoltrifosfat; CK – proteinkinaza C; CaM – calmodulina

unui fosfolipid (fosfatidilserina) şi a unui exces de Ca^{2+}, eliberat din depozitele celulare (mitocondrii, reticul endoplasmic) sub acţiunea IP_3. Calciul ionic din citosol se uneşte cu calmodulina, iar complexul Ca-CaM activează atît proteinkinazele calmodulin-dependente, cît şi CK. CK activată, catalizează fosforilarea diferitelor proteine celulare, care sînt răspunzătoare de efectele metabolice ale hormonilor, ce acţionează pe această cale (fig. 192).

Hormonii steroizi sînt molecule care străbat cu uşurinţă membranele tuturor celulelor, dar determină efecte specifice numai la nivelul celulelor dotate cu receptori specifici acestui grup hormonal. Receptorii hormonilor sterolici se află în citosolul celulelor ţintă. După combinarea hormonului cu receptorul, are loc activarea receptorului din complexul hormon–receptor, fapt ce permite combinarea lui cu cromatina nucleară, locul de acţiune al hormonilor steroizi (fig. 193). Legarea complexelor hormon–receptor de acceptorii cromatinieni, este urmată de activarea sau inactivarea unor gene specifice. Prin inducţia transcripţiei genei respective se formează noi molecule de ARNm, care migrează în citoplasmă unde, în asociere cu ribozomii şi alţi factori esenţiali, direcţionează sinteza proteinelor specifice. Efectele caracteristice hormonilor sterolici se fac resimţite după o latenţă de cîteva ore, timp necesar resintezei de novo a enzimelor, care catalizează reacţiile unui anumit proces fiziologic.

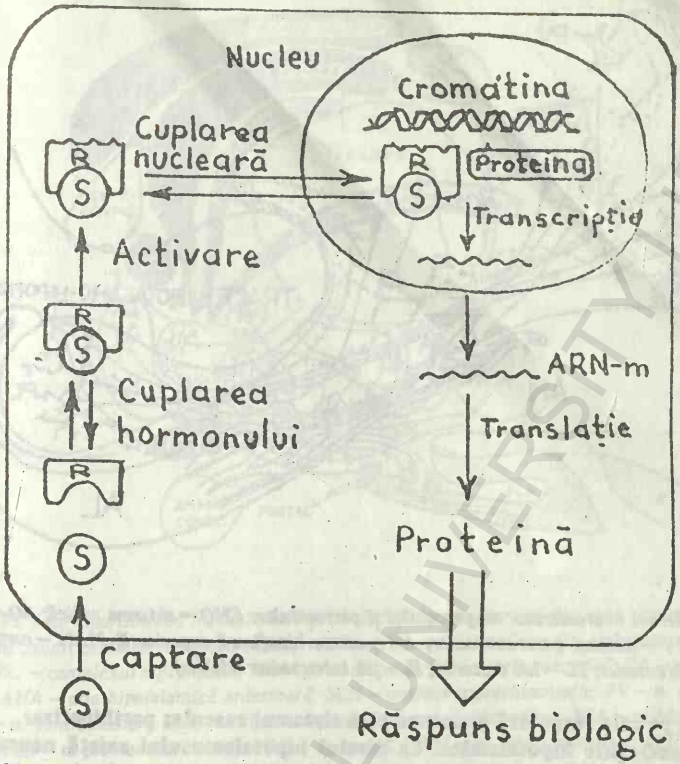


Fig. 193. Mecanismul de acțiune al hormonilor steroizi (S)

Hormonii tiroidieni acționează prin cuplarea directă cu receptorii intracelulari specifici, localizați pe cromatina nucleară, fără a fi necesară activarea prealabilă a receptorului la nivelul citoplasmei (fig. 190). Prin combinarea hormonului cu receptorul, se declanșează sinteza unui ARN mesager specific, care codifică proteinele–enzime, specifice răspunsului biologic. Modelul proteinelor, induse de hormonii tiroidieni, depinde nu numai de particularitățile celulei țintă, ci și de starea de nutriție a animalului. Efectele hormonilor tiroidieni apar după o latență mare, atingînd nivelul maxim după 1–2 zile.

HORMONII HIPOFIZIOTROPI

Dacă se transplantează hipofiza în camera anterioară a ochiului, în loja renală sau în alte părți ale corpului, se constată că hormonogeneza adenohipofizară scade foarte mult. Același rezultat se obține și în urma secționării tijei hipofizare. Diminuarea hormonogenezei adenohipofizare se datorește imposibilității hipotalamusului de a-și exercita rolul său de control.

În privința adenohipofizei acest control este exercitat nu prin influențele nervoase directe, ci prin intermediul unor neurosecreții, pe care le transportă în ade-

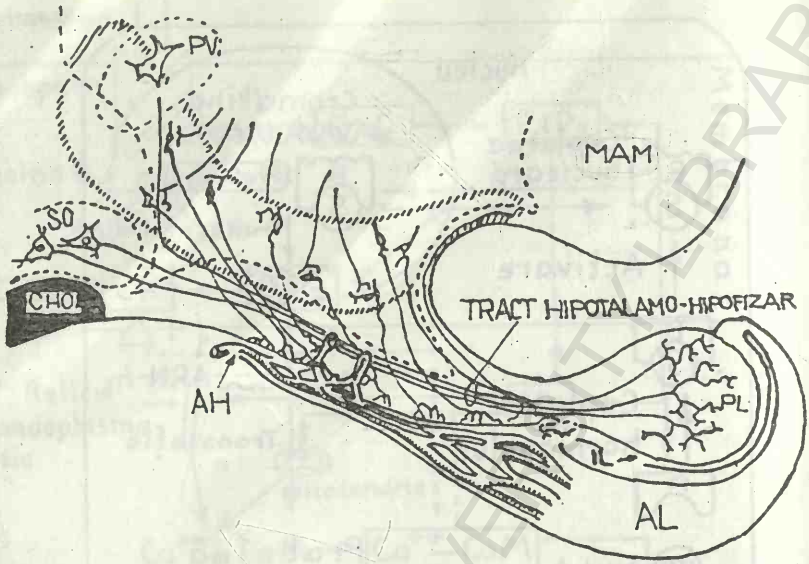


Fig. 194. Sistemul neurosecretor magnocelular şi parvocelular: CHO — chiasma optică; SO — nucleul supraoptic; PV — nucleul paraventricular; AH — artera hipofizară superioară; MAM — corpii mamilari; AL — lob anterior; PL — lob posterior; IL — lob intermediar (Halász)

nohipofiză pe cale vasculară şi anume prin sistemul vascular porthipofizar.

Neurosecreţiile hipotalamice. La nivelul hipotalamusului există neuroni neurosecretori mari şi neuroni neurosecretori mici. Prima categorie de neuroni formează **sistemul neurosecretor magnocelular**, sediul secreţiei hormonilor **antidiuretic** (ADH) şi **ocitocinei**, iar cea de-a doua categorie — **sistemul neurosecretor parvocelular** (fig. 194).

Sistemul neurosecretor parvocelular cuprinde totalitatea neuronilor neurosecretori hipotalamici, care controlează sinteza şi eliberarea hormonilor adenohipofizari. Zona hipotalamică, care conţine neuronii neurosecretori parvocelulari, se numeşte **arie hipofizotropă** (AHT) (B. Halász). Delimitarea ei nu a fost făcută cu precizie, dar se consideră că ea cuprinde zona bazală a hipotalamusului median, începînd din planul frontal de la nivelul chiasmei optice pînă deasupra nucleului paraventricular (PV), iar posterior se întinde pînă la nivelul anterior al corpilor mamilari (zona haşurată din fig. 195).

Dacă se izolează aria hipofizotropă de restul SNC, dar se păstrează legăturile ei vasculare normale cu adenohipofiza, se constată că funcţia adenohipofizei în condiţiile de repaus se păstrează aproape normală (Halász, Hefco, Jitariu).

Neurosecreţiile neuronilor din aria hipofizotropă diferă între ele. Pentru fiecare hormon adenohipofizar există cîte o neurosecreţie hipotalamică cu rol stimulator, iar pentru unii hormoni au fost puse în evidenţă şi neurosecreţii inhibitorii. Deoarece se consideră că aceste neurosecreţii ar avea numai rol de eliberare a hormonilor adenohipofizari, li s-a dat denumirea de **releasing factors** (factori

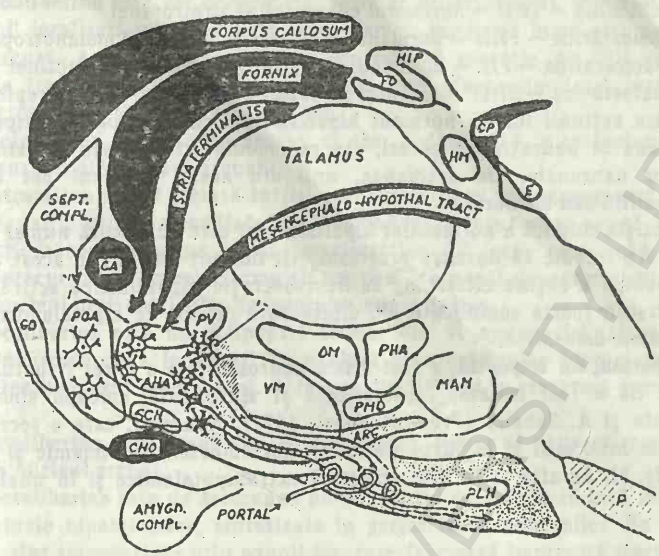


Fig. 195. Aria hipofizotropă hipotalamică şi unele influenţe asupra ei din zona sistemului limbic. Se observă axonii celulelor neurosecretoare, terminaţi pe ansele capilare din eminenţa mediană: SEPT. COMPL. — complexul septumului; GD — girus diagonal; POA — aria preoptică; CA — comisura anterioară; AHA — aria hipotalamică anterioară; SCH — nucleul suprachiasmatic; PV — n. paraventricular; VM — n. ventromedian; CHO — chiasma optică; DM — n. dorsomedian; PHA — n. hipotalamic posterior; PMD — n. premamilar dorsal; ARC — n. arcuat; MAM — n. corpii mamilari; AMIGD. COMPL. — complexul nucleilor amigdalieni; PLH — lob posterior hipofizar; P — puntea; HIP — hipocamp; FD — fascia dentată; CP — comisura posterioară; HM — n. habenular median; E — epifiza

eliberatori). Ulterior li s-a dat denumirea de **principii hipotalamice** (Martini) sau de **hormoni hipotalamici** (A. Schally) ori **hormoni hipofizotropi,** iar în 1975 la recomandarea Comisiei de nomenclatură biochimică, s-au propus denumirile, care se termină ori cu **liberina,** precedate de denumirea hormonului trop asupra căruia acţionează, ori cu **statina,** în cazul în care hormonul hipofiziotrop inhibă secreţia unui anume hormon hipofizar.

Pînă în prezent au fost descoperite mai multe liberine şi statine. Prezentăm mai jos denumirile lor actuale, urmate de prescurtările şi denumirile vechi care se foloseau. S-a recomandat ca denumirile actuale să nu fie folosite sub formă prescurtată.

1. Corticoliberina – CRH sau CRF – hormonul eliberator de corticotropină şi beta-lipotropină

2. Gonadoliberina + GnRH sau LHRH – hormonul eliberator al gonadotropinelor: folitropina (FSH) şi lutropina (LH)

3. Melanoliberina – MRF – hormonul eliberator al melanotropinei

4. Prolactoliberina – PRH – hormonul eliberator al prolactinei

5. Somatoliberina – GHRH sau GRF – hormonul eliberator al somatotropinei

6. Tiroliberina – TRH – hormonul eliberator al tirotropinei
7. Melanostatina – MIH – hormonul inhibitor al eliberării melanotropinei
8. Prolactostatina – PIF – hormonul inhibitor al eliberării prolactinei
9. Somatostatina – SRIF – factorul inhibitor al eliberării somatotropinei.

În afara acțiunii lor de hormoni hipofiziotropi, neuropeptidele hipotalamice pot funcționa ca neurotransmițători, sau ca modulatori pre- sau postsinaptici ai activităților neuronale. De asemenea, unii din acești hormoni pot influența comportamentul sau memoria.

Compoziția chimică a hormonilor hipofiziotropi este cunoscută numai la 6 neurosecreții. Nu trebuie să ne mire progresul atît de lent obținut în acest domeniu, deoarece pentru a obține cîteva mg de neurosecreție hipotalamică activă, trebuie făcute extracții foarte complicate din cîteva sute de mii de hipotalamusuri luate de la animalele domestice.

Tiroliberina, un **tripeptid**, a fost prima neurosecreție a cărei structură a fost descifrată. Ea a fost izolată, caracterizată și sintetizată aproape simultan de R. Guillemin și A. Schally (Premiul Nobel, 1977). Neuronii, care o secretă, sînt cantonați în interiorul și în jurul nucleului dorsomedian hipotalamic și paraventricular (fig. 8). Se află și în alte structuri extrahipotalamice și în unele organe (cord).

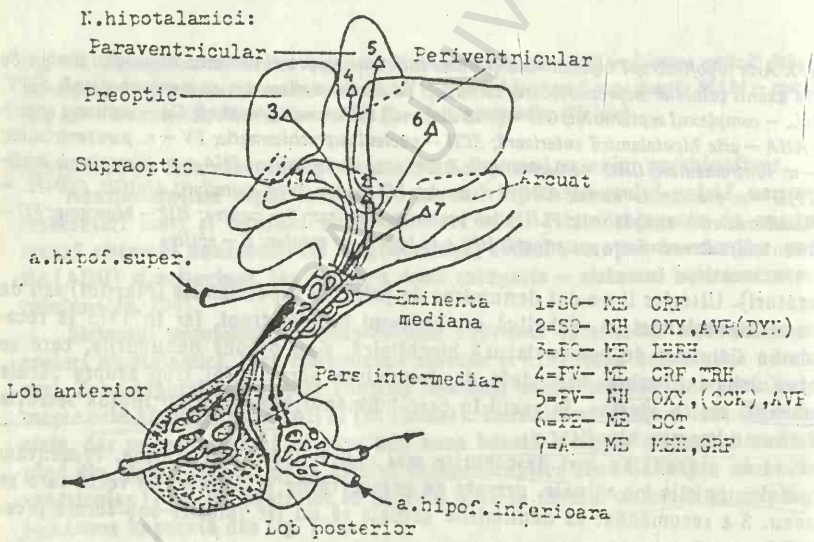


Fig. 196. Reprezentarea schematică a hipotalamusului și hipofizei umane, cu indicarea nucleilor hipotalamici, ce conțin neuroni peptidergici care proiectează în hipofiză: SO – n. supraoptic; PO – n. preoptic; PV – n. paraventricular; PE – n. periventricular; A – n. arcuat; ME – eminența mediană; NH – neurohipofiza; Prescurtările hormonilor: a se vedea pag. 11; OXY – ocitocina; AVP – arginin-vasopresina; DYN – dinorfina; CCK – colecistochinina (pancreozimina); SOT – somatostatina (Eccles)

Gonadoliberina este un **decapeptid**, secretat pulsatoriu, la intervale regulate, de neuronii localizaţi într-o arie de ţesut nervos, cuprinsă între aria preoptică şi nucleul arcuat. Aceeaşi gonadoliberină controlează secreţia de FSH sau LH, în funcţie de frecvenţa descărcărilor pulsatorii; are efect stimulator mai puternic asupra secreţiei de LH comparativ cu FSH.

Prolactostatina, nu este un peptid, ci doar o **dopamină**, o catecolamină secretată de neuronii din nucleul arcuat.

Somatostatina a fost izolată iniţial sub forma unui **tetradecapeptid** (somatostatina 14), dar ulterior s-a constatat că în majoritatea ţesuturilor există 2 forme de somatostatină: **somatostatina 14** şi **somatostatina 28**, care reprezintă, probabil, molecula precursoare. Ambele forme sînt active. Neuronii neurosecretori sînt localizaţi în nucleul periventricular deasupra chiasmei optice.

Corticoliberina este un polipeptid format din 41 **aminoacizi** (la oaie), avînd neuronii neurosecretori localizaţi în nucleul paraventricular hipotalamic, supraoptic şi hipotalamusul mediobazal. A fost evidenţiată şi în structuri extrahipotalamice.

Somatoliberina conţine 40 sau 44 **aminoacizi**. Neuronii neurosecretori sînt localizaţi în nucleul arcuat.

Prolactoliberina este de asemenea un polipeptid cu structură încă neelucidată.

Liberinele hipotalamice, sintetizate în pericarionul neuronilor din aria hipofizotropă, sînt transportate prin axonii lor, care formează împreună **tractul tuberoinfundibular** (fig. 197, t. i. t.), şi depozitate în eminenţa mediană. Eminenţa mediană reprezintă o parte a neurohipofizei, care conţine ansele capilare ale plexului capilar primar din sistemul porthipofizar. După cum rezultă din fig. 197, ea se întinde de la baza ventriculului 3 (V_3) pînă la pars tuberal (infundibular) al

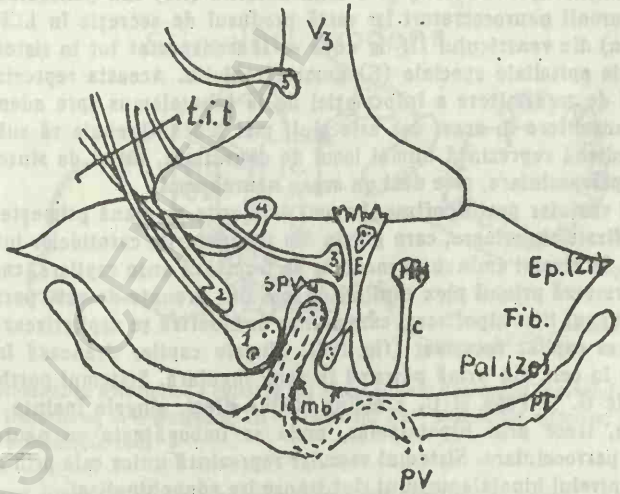


Fig. 197. Reprezentarea schematică a aranjamentului celulelor la nivelul eminenţei mediane: t.i.t. — tract tubero-infundibular; SPV — spaţiul perivascular; mb — membrana bazală; PV — vase portale; E — tanicite; 1, 5 — neuroni neurosecretori; 2 — neuronul reglator al neuronului secretor; 3 — neuronul reglator al tanicitelor; Zi — zona internă; Ze — zona externă a eminenţei mediane; HH — tractul hipotalamohipofizar (Knigge)

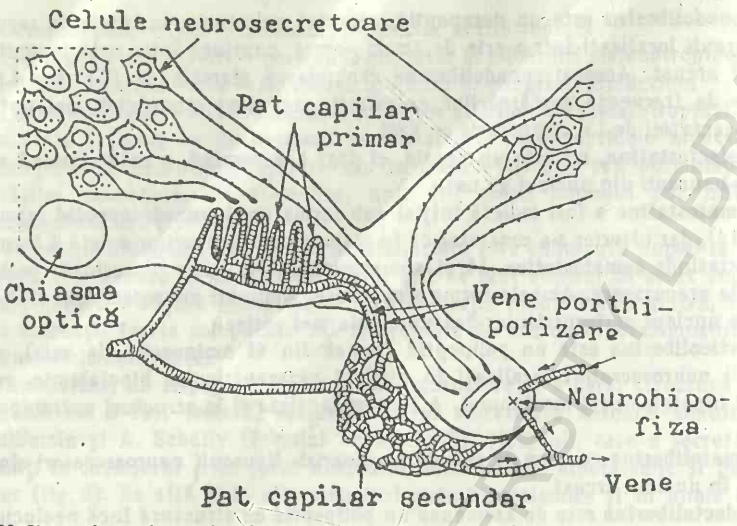


Fig. 198. Sistemul vascular porthipofizar

adenohipofizei (PT). La acest nivel neurosecreţiile, depozitate în terminaţiile axonice (fig. 197) sub forma granulelor cu miez dens, trec în spaţiul perivascular (SPV), de unde străbat membrana bazală şi pătrund în capilarele fenestrate din sistemul porthipofizar.

Ca structură, eminenţa mediană prezintă o zonă internă (Zi), prin care trece tractul hipotalamohipofizar (HH) şi o zonă externă (Ze) sau palisadică (Pal.). O parte din neuronii neurosecretori îşi varsă produsul de secreţie în LCR (lichidul cefalorahidian) din ventriculul III de unde va fi transportat tot în sistemul vascular prin celule epiteliale speciale (E) numite **tanicite.** Aceasta reprezintă o cale suplimentară de transmitere a informaţiei de la hipotalamus spre adenohipofiză. Viteza de transmitere în acest caz este mult mai lentă. Trebuie să subliniem că eminenţa mediană reprezintă numai locul de depozitare, nu şi de sinteză a neurosecreţiilor parvocelulare, este deci un **organ neurohemal.**

Sistemul vascular porthipofizar. La om, eminenţa mediană primeşte sînge din arterele hipofizare superioare, care provin din trunchiurile carotidelor interne. Din aceste artere, la nivelul eminenţei mediane se formează anse capilare, care în totalitatea lor formează **primul plex capilar.** Ansele sînt drenate de **vase portale lungi,** ce trec de-a lungul tijei hipofizare, care ajunse în hipofiză se capilarizează din nou, formînd **plexul capilar secundar** (fig. 198). Sîngele capilar drenează în canalele venoase, care în cele din urmă pătrund în vena jugulară. Sistemul porthipofizar a fost descris de G. T. Popa şi U. Fielding (1930). Deci, sîngele înainte de a iriga adenohipofiza, trece prin hipotalamus, unde se îmbogăţeşte cu neurosecreţiile hipotalamice parvocelulare. Sistemul vascular reprezintă unica cale prin care informaţiile de la nivelul hipotalamusului sînt transmise adenohipofizei.

În unele vase portale sîngele curge în direcţie inversă, adică de la hipofiză spre hipotalamus (Török). Aceste vase ar putea constitui un canal rapid de transmisie a informaţiei de la sistemul reglat (hipofiza) spre sistemul reglator (hipotalamusul) în cadrul mecanismului de control prin feedback scurt.

Importanţa practică a hormonilor hipofiziotropi

Liberinele hipotalamice afectează atît secreţia, cît şi eliberarea hormonilor adenohipofizari. Fiind un domeniu relativ nou (prima liberină a fost descoperită în anul 1955), aria lor de aplicare încă n-a fost bine precizată. Ele pot fi folosite pentru testarea funcţiei adenohipofizei şi pentru corijarea unor maladii endocrine. Administrarea unor liberine poate fi făcută şi per os (de exemplu tiroliberina), dar este necesară o doză mai mare (10–20 mg).

A fost sugerată folosirea gonadoliberinei în zootehnie, în vederea sincronizării ciclului estral la un mare număr de animale şi în scopul creşterii eficienţei însămînţărilor artificiale.

S-a sugerat folosirea prolactostatinei în combaterea galactoreei şi în tratarea cancerului mamar, deoarece prolactina pare a avea un rol de promotor al cancerului mamar.

Unele boli (boala Parkinson), care sînt agravate de melanotropină, ar putea fi ameliorate prin folosirea melanostatinei.

Reglarea secreţiei liberinelor

Reglarea se face atît pe calea nervoasă, cît şi umorală. Stimulii externi, care acţionează asupra structurilor olfactive, amigdalei, hipocampului, glandei pineale etc. (fig. 199), sînt integraţi la nivelul centrului integrator (IC), care transmite informaţii zonei hipotalamice secretoare de liberine (RF). Unele semnale nervoase pot acţiona direct asupra zonelor neurosecretoare hipotalamice (RF), iar altele prin intermediul centrului integrator (fig. 199).

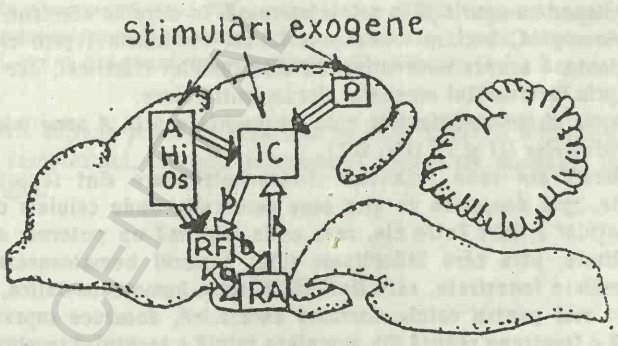


Fig. 199. Reprezentarea schematică a căilor ce pot afecta sinteza liberinelor la nivelul hipotalamusului (RF): RA — traductorul; A — amigdala; Hi — hipocamp; Os — structurile olfactive; IC — centrul integrator; P — pineala (Martini)

Reglarea umorală se face prin mecanismul feedback umoral. Aria receptoare pentru liberine (traductorul) (fig. 199, RA) este localizată la nivelul eminenţei mediane. Semnalele feedback acţionează asupra ariei neurosecretoare atît direct (calea a în fig. 199), cît şi prin intermediul centrului de integrare (calea b). Acest tip de mecanism feedback umoral, care reglează sinteza liberinei în funcţie de can-

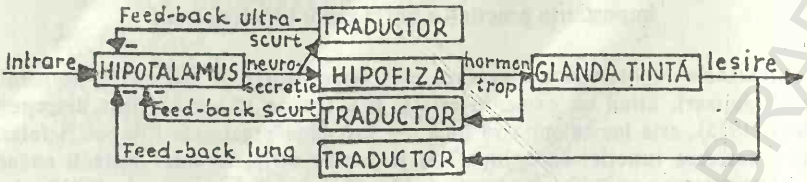


Fig. 200. Tipuri de conexiuni inverse implicate în reglarea sistemului endocrin

titatea ei, se numeşte **feedback ultrascurt.** El a fost mai bine dovedit pentru gonadoliberină. Reglarea secreţiei hipotalamice se poate face şi prin mecanism **feedback scurt** sau **feedback lung.** În primul caz traductorul măsoară ieşirea din hipofiză, iar în cazul feedback-ului lung se măsoară ieşirea din glanda periferică ţintă (fig. 200).

Aria receptoare este situată la nivelul eminenţei mediane, care se află în afara barierei hematoencefalice. În reglarea hormonilor adenohipofizari intervin 2 sisteme: a) **sistem peptidergic,** reprezentat de celulele nervoase ce sintetizează liberinele şi b) un sistem aminergic, în care neuronii sintetizează catecolaminele (noradrenalina, dopamina) şi indolamine (serotonina), care, pe lîngă rolul de mediator chimic au şi rol neurohormonal, modulînd trecerea liberinelor în sistemul porthipofizar.

Organele circumventriculare

Vasele sangvine ale creierului reprezintă o barieră hematoencefalică, prin care se îngreuiază pătrunderea unor substanţe din sînge în creier. Hormonii liberi steroizi pătrund cu uşurinţă în celula nervoasă, în timp ce hormonii polipeptizi, nu străbat, de regulă, bariera hematoencefalică. Mecanismul prin care aceştia din urmă acţionează asupra neuronilor, nu este complet clarificat, dar unii din ei acţionează prin intermediul organelor circumventriculare.

Organele circumventriculare sînt reprezentate prin 4 **zone mici** localizate în jurul ventriculelor III şi IV (fig. 201).

Capilarele din zona organelor circumventriculare sînt fenestrate şi foarte permeabile, spre deosebire de alte zone cerebrale, unde celulele capilarelor prezintă joncţiuni strînse între ele, ceea ce le imprimă un puternic caracter de impermeabilitate, prin care îndeplinesc rolul barierei hematoencefalice. Prezenţa acestor capilare fenestrate, care înlătură bariera hematoencefalică, nu reprezintă un pericol real pentru celula nervoasă encefalică, deoarece suprafaţa lor totală reprezintă o fracţiune redusă din suprafaţa totală a ţesutului cerebral.

Celc 4 organe circumventriculare sînt reprezentate prin: 1 – **neurohipofiză şi aria adiacentă a eminenţei mediane hipotalamice;** 2 – **organul vascular al lamei terminale** de deasupra chiasmei optice; 3 – **organul subfornical,** localizat între coloanele fornixului de la nivelul orificiului Monroe şi 4 – **aria postrema,** localizată în zona obexului. Organele circumventriculare prezintă o localizare strategică în vederea acţionării ca **zone chemoreceptoare declanşatoare.** De exemplu, angiotensina II, acţionînd prin intermediul organului subfornical, declanşează ingestia hidrică, iar prin intermediul ariei postrema, determină creşterea presiunii

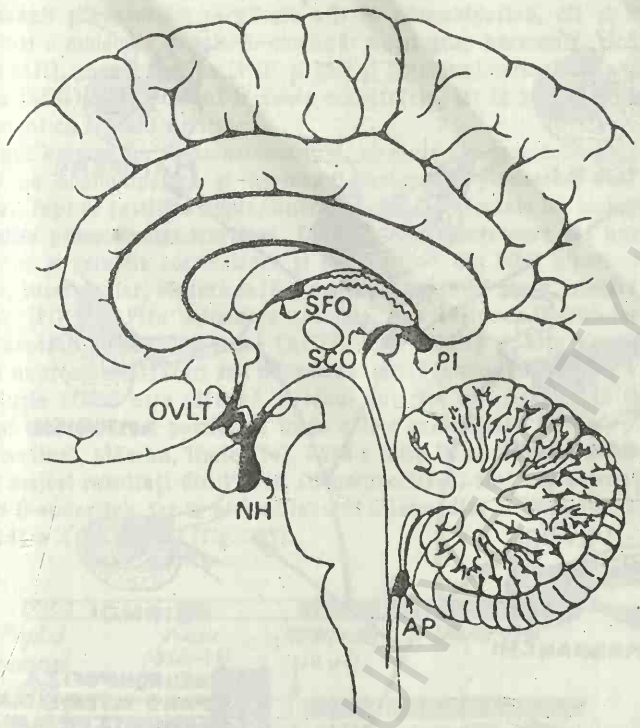


Fig. 201. Organele circumventriculare: NH — neurohipofiza; OVLT — organul vascular al lamei terminale; SFO — organ subfornical; AP — aria postrema. Se observă şi organul subcomisural (SCO) şi glanda pineală (PI), care nu sînt organe circumventriculare (Din Ganong)

sangvine. Ea poate acţiona şi asupra organului vascular al lamei terminale, intensificînd secreţia vasopresinei, iar prin intermediul eminenţei mediane, intensifică secreţia ACTH-ului.

HIPOFIZA

Hipofiza reprezintă una din cele mai importante glande endocrine, considerată cîndva drept „dirijor" al orchestrei endocrine, fapt ce nu corespunde întru totul realităţii, deoarece funcţia ei se află sub controlul direct al sistemului nervos (hipotalamusul) şi este influenţată de alte glande endocrine.

Hipofiza se divide în două porţiuni: **adenohipofiza** sau lobul hipofizar anterior şi **neurohipofiza** sau lobul hipofizar posterior. Între ele se află o zonă slab vascularizată numită lob **intermediar**, care la mamifere, spre deosebire de vertebratele inferioare, este slab dezvoltată; la păsări lipseşte (fig. 202).

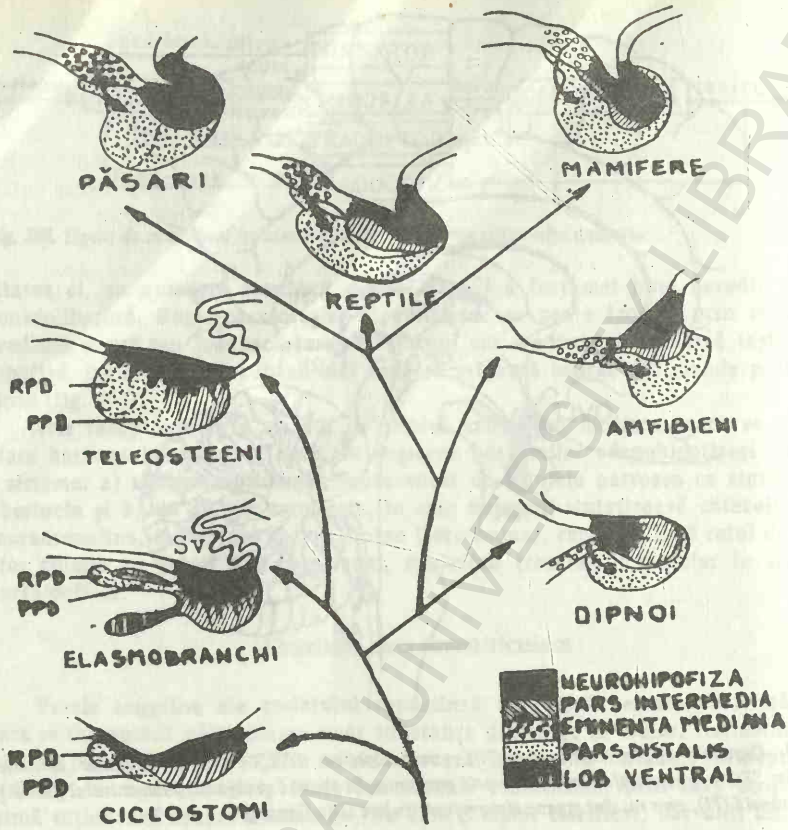


Fig. 202. Hipofiza în seria animală. Prezenţa săgeţii de la nivelul eminenţei mediane indică faptul că începînd cu dipnoii, la toate vertebratele legătura dintre hipotalam şi hipofiză se realizează prin sistemul circulator porthipofizar. RPD — rostral pars distalis; PPD — proximal pars distalis; Sv — sac vascular (Turner)

Hormonii adenohipofizari

Adenohipofiza produce un mare număr de hormoni, care stimulează o serie de procese fiziologice şi biochimice ale ţesuturilor ţintă, unii dintre aceşti hormoni fiind foarte asemănători ca structuri şi acţiuni cu hormonii secretaţi de placentă. Fiecare hormon adenohipofizar este secretat de celule adenohipofizare diferite, cu excepţia celulelor corticotrofe, care secretă atît ACTH, cît şi beta lipotropină (β-LPH) şi a celulelor gonadotrofe, care secretă ambele gonadotropine (folitropina şi litropina).

Studiile recente asupra mecanismelor de sinteză au dus la clasificarea hormonilor adenohipofizari în 3 grupe: 1) **hormoni glicoproteici**; 2) **hormoni somatomamotropi** şi 3) **familia proopiomelanocortinei.**

Hormonii glicoproteici se găsesc atît în adenohipofiză, cît şi în placentă şi derivă dintr-o moleculă primitivă comună. Acest grup hormonal, alcătuit din tirotropină (TSH), gonadotropine (FSH şi LH) şi hormonul corionic gonadotrop placentar uman (hCG), este prezent la toate mamiferele, iar la speciile inferioare se găsesc hormoni cu acţiuni similare.

Grupul **hormonilor somatomamotropi,** alcătuit din somatotropină şi prolactină secretaţi de adenohipofiză şi hormonul lactogenic placentar, sînt asemănători structural, fapt ce justifică suprapunerea unora din efectele lor biologice.

Familia proopiomelanocortinei. Celulele neurosecretoare ale nucleului arcuat hipotalamic şi celulele corticotrofe şi melanotrofe din lobii hipofizari anterior şi, respectiv, intermediar, sintetizează o moleculă proteică mare, numită proopiomelanocortină (POMC). Prin scindarea acesteia, sub acţiunea enzimelor proteolitice, rezultă peptide cu rol hormonal (ACTH, LPH, MSH) şi alte peptide care acţionează ca neurotransmiţători sau neuromodulatori (endorfinele).

Evoluţia POMC este diferită în lobul anterior hipofizar, faţă de lobul intermediar şi alte ţesuturi periferice unde a fost evidenţiată (creier, placentă, tract gastrointestinal, plămîni, limfocite). Fără a intra în amănunte, se poate afirma că produşii majori rezultaţi din POMC adenohipofizară, sînt reprezentaţi prin ACTH, β-LPH şi β-endorfina, iar la nivelul lobului intermediar al unor animale iau naştere cu precădere £- şi β-MSH (fig. 203).

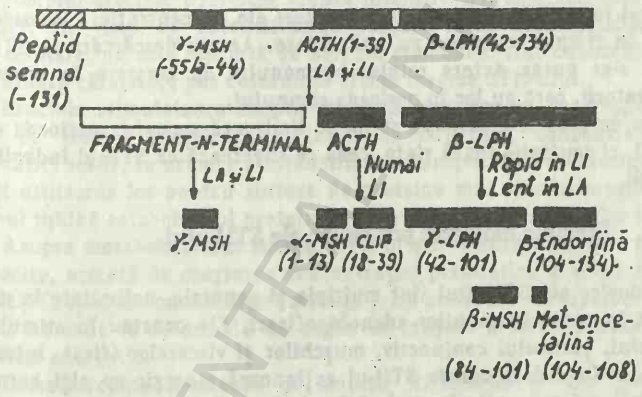


Fig. 203. Reprezentarea schematică a proopiomelanocortinei. În paranteze este indicată secvenţa aminoacidică a fiecărui fragment peptidic. Numerotarea aminoacizilor a fost făcută dinspre capătul N — terminal spre cel C — terminal. LA şi LI — lobii anterior şi cel intermediar al hipofizei. CLIP — peptidul corticotropin-like al lobului intermediar (după Ganong)

Fiind de natură proteică, hormonii manifestă deseori o considerabilă specificitate. Deşi testările interspecifice cu extracte hipofizare provoacă, de regulă, unele răspunsuri, eficacitatea este mult mărită la speciile înrudite.

Sub aspect evolutiv, se pare că primele funcţii ale adenohipofizei erau cele legate de reglarea metabolismului mineral (prolactina) şi a melanoforilor (MSH). Celelalte funcţii ale adenohipofizei au evoluat odată cu fibrele neurosecretoare hipotalamice.

Somatotropina (STH sau GH)

Structura biochimică a STH prezintă unele diferenţe interspecifice, ceea ce explică şi diferenţele în activitatea biologică. La om, STH-ul este format dintr-un singur lanţ de 191 aminoacizi, avînd 2 punţi disulfidice, iar la maimuţa rhesus, polipeptidul este mai mare, avînd 4 legături disulfidice. STH-ul primatelor este activ la vertebratele inferioare, în timp ce STH-ul preparat de la mamifere neprimate, nu este eficace la om sau maimuţă. Este un exemplu de **efect** hormonal **specific speciei**, care nu se manifestă obligatoriu la toţi hormonii adenohipofizari.

Secvenţa aminoacizilor din molecula STH-ului uman este foarte asemănătoare cu cea a prolactinei (PRL), ceea ce explică unele asemănări funcţionale ale acestor hormoni. De exemplu, acţiunea lactogenică, caracteristică PRL, se manifestă şi în cazul STH-ului, iar stimularea creşterii, caracteristică STH-ului, se observă şi în cazul PRL.

Hipofiza umană conţine 3–5 mg STH, care reprezintă 4–10 la sută din greutatea uscată a glandei. Conţinutul hipofizar de STH este mai mare ca la ceilalţi hormoni. Eliberarea STH-ului din adenohipofiză în circulaţia sistemică este episodică şi pulsatilă, similară cu cea a altor hormoni hipofizari, din care cauză concentraţia plasmatică a STH-ului poate creşte de mai mult de 10 ori faţă de nivelul bazal. Cele mai importante şi constante creşteri ale concentraţiei plasmatice a STH-ului, survin în timpul somnului cu unde lente. Aceste descărcări de STH în timpul somnului s-ar putea datora rolului hormonului de creştere în procesele anabolice şi reparatorii, care au loc în perioada somnului.

Fiind hormon de creştere, secreţia sa nu se limitează numai la perioada creşterii organismului, ci continuă toată viaţa, ceea ce sugerează că STH-ul îndeplineşte multiple funcţii.

Efectele biologice principale ale STH-ului

Acţiunile biologice ale STH-ului sînt multiple şi generale, nelimitate la unele organe cum ar fi în cazul hormonilor adenohipofizari. Ele constau în stimularea creşterii scheletului, ţesutului conjunctiv, muşchilor şi viscerelor (ficat, intestin, rinichi etc.), proces în cadrul căruia STH-ul acţionează sinergic cu alţi hormoni (tiroidieni, gonadali, adrenocorticali etc.). Stimularea creşterii scheletului se realizează prin accelerarea, de către STH, a condrogenezei şi calcificării, ca urmare a intensificării mitotice a cartilajelor de conjugare şi depozitării calciului la nivelul osteoblastelor.

Importanţa hormonului de creştere în procesele de creştere este demonstrată de tulburările produse în modificarea secreţiei acestui hormon. În insuficienţa congenitală de secreţie a STH, copiii se nasc cu greutate şi talie normală, dar după cîteva luni încep tulburările de creştere, care se accentuează în anii următori, creşterea lor fiind mult mai lentă comparativ cu cea a copiilor normali. Rezultatul este un **nanism** armonios, dezvoltare musculară redusă, vîrsta osoasă întîrziată etc. **Hipersecreţia** de STH, dacă survine la un organism în perioada de creştere, exagerează creşterea scheletului, şi duce la **gigantism**. Dacă hipersecreţia survine după ce s-a realizat sudura epifizelor, se produce creşterea ţesuturilor moi (piele,

limbă, viscere etc.), reluarea creşterii oaselor scurte (mandibulă, falange etc.) şi adeseori galactoree, realizînd tabloul clinic al **acromegaliei.**

STH-ul are acţiune foarte slabă de stimulare a creşterii **in vitro,** efectele sale manifestîndu-se plenar doar **in vivo.** Aceasta sugerează că STH-ul ar acţiona prin intermediul unui factor, care, produs sub influenţa şi controlul STH-ului, este descărcat în sînge şi răspunzător de efectele, pe care le atribuim STH-ului. Astfel s-a ajuns la descoperirea **somatomedinelor,** nume care subliniază că rolul lor principal este de a media efectele somatice ale STH-ului.

Somatomedinele (SM) alcătuiesc un grup de factori celulari de creştere, cu structură polipeptidică şi greutate moleculară mică. Sediul principal al sintezei SM, sub acţiunea STH-ului, este ficatul. Probabil că şi rinichiul produce SM, dar nu s-au adus încă dovezi concludente. În schimb, fibroblaştii umani şi unele celule neoplazice şi fetale produc SM. Au fost identificate mai multe SM din care sînt mai bine caracterizate doar două: **factori de creştere insulin-like I şi II** (IGF – Insulin-like growth factor). Secvenţa aminoacidică a ambilor factori insulinoizi de creştere, a evidenţiat omologii cu secvenţa proinsulinei, fapt ce explică efectele lor similare insulinei, precum şi efectul insulinei asupra creşterii.

Efectele biologice ale SM sînt iniţiate de legarea lor de receptori specifici de pe suprafeţele celulelor de bază. Nu toate efectele STH-ului sînt mediate de SM. De exemplu, efectele STH-ului asupra intensificării creşterii oaselor, sînt mediate de SM, în timp ce intensificarea transportului aminoacizilor prin membranele celulare, nu este mediată de SM. De asemenea, sînt cunoscute procese fiziologice asupra cărora SM pot determina efecte inverse STH-ului.

Efectele stimulatoare asupra creşterii somatice se datorează activării proceselor de **sinteză proteică.** Sub acţiunea STH-ului, concentraţia aminoacizilor plasmatici scade, ca urmare a intensificării transportului intracelular al aminoacizilor şi utilizarea lor pentru sinteza de proteine mai ales în muşchi. De asemenea, STH-ul inhibă catabolismul proteinelor şi utilizarea aminoacizilor în scop energetic.

Asupra **metabolismului lipidic,** STH-ul stimulează hidroliza trigliceridelor din adipocite, urmată de creşterea concentraţiei plasmatice a acizilor graşi şi a glicerolului. Creşterea concentraţiei acizilor graşi activează transportul lor în scop energetic, moment ce determină un regim de cruţare a aminoacizilor şi a glucozei ca material energetic.

Somatotropina limitează şi sinteza trigliceridelor din glucoză, accelerînd degradarea lipidelor. Dozele prea mari de STH provoacă o mobilizare excesivă de acizi graşi, care poate cauza **cetoza,** deoarece supraproducţia de acetil-CoA, provenită din catabolismul acizilor graşi, nu mai permite metabolizarea întregii cantităţi în ciclul Krebs şi ca urmare o parte din acetil-CoA va lua calea sintezei de **acetoacetat** şi **β-hidroxibutirat** (corpi cetonici).

Efectele STH-ului asupra **metabolismului glucidic** sînt de tip antiinsulinic. Sub influenţa STH-ului scade atît transportul transmembranar al glucozei, cît şi metabolizarea ei intracelulară şi creşte debitul glicozat hepatic. Prin toate aceste efecte STH-ul produce hiperglicemie, care stimulează secreţia de insulină. Hiperinsulinemia poate apare şi ca urmare a acţiunii directe a STH-ului asupra celulelor β-pancreatice. Acţionînd timp îndelungat, STH-ul, prin mecanismele indicate mai sus, poate determina epuizarea celulelor β-pancreatice, ceea ce poate duce la **diabetul zaharat** de origine hipofizară.

Efectele STH-ului asupra metabolismului electroliţilor constau în pozitivarea bilanţului Ca^{++}, P^{---} şi Mg^{++} şi retenţie de Na^{+}, K^{+} şi Cl^{-}. Sub acţiunea STH creşte absorbţia intestinală a Ca şi P, aceste elemente fiind utilizate în procesele de creştere a oaselor lungi la organismele în creştere şi pentru procesele de remaniere osoasă la adulţi. La nivelul renal, STH-ul diminuează excreţia urinară de Na^{+}, K^{+} şi CL^{-} printr-o acţiune independentă de hormonii corticosuprarenalieni.

Trebuie de subliniat faptul că creşterea organismului nu se află sub controlul exclusiv al STH-ului. În acest proces participă aproape întregul sistem endocrin, factorii genetici şi alimentaţia. O deosebită importanţă prezintă interrelaţia dintre STH şi hormonii tiroidieni. Administrarea simultană de STH şi hormoni tiroidieni produce un efect sinergic asupra creşterii. Chiar şi secreţia de STH este dependentă parţial de tiroidă: tiroidectomia determină scăderea cantităţii de STH hipofizar.

STH-ul măreşte cantitatea de vitamine şi alte principii alimentare necesare procesului de creştere. Dacă la un şobolan, crescut într-un regim carenţat în vitamine A, B, acid pantotenic şi colină, se administrează STH, deficitul vitaminic se accentuează, iar şobolanul, în loc să crească, scade în greutate. De asemenea, în lipsa acizilor graşi esenţiali şi a unor aminoacizi, STH-ul devine ineficace în stimularea creşterii.

Reglarea secreţiei STH-ului se realizează prin mecanism feedback scurt. Hipotalamusul secretă două neurosecreţii reglatoare: **somatoliberina** şi **somatostatina,** ultima cu rol inhibitor (fig. 204).

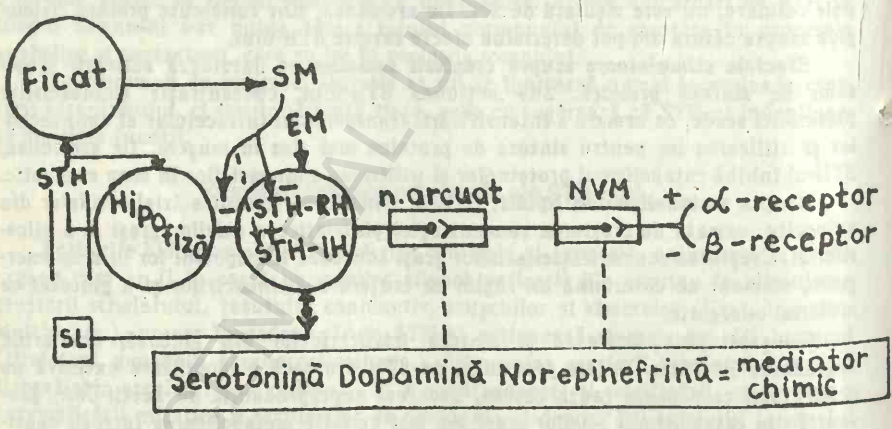


Fig. 204. Reglarea secreţiei hormonului somatotrop. NVM — n. ventromedian; EM — eminenţa mediană; STH-RH — somatoliberina; STH-IH — somatostatina; SM — somatomedina; SL — sistem limbic (De Groot)

Somatomedinele inhibă secreţia STH-ului atît prin inhibarea secreţiei somatoliberinei şi stimularea secreţiei somatostatinei, cît şi prin efectul inhibitor direct asupra celulelor somatotrofe hipofizare.

Ca factori stimulatori nespecifici ai secreţiei STH, intervin **hipoglicemia** insulinică şi cea de inaniţie, **hiperaminoacidemia** şi **hormonii tiroidieni.** Dintre aminoacizi, arginina este cea mai eficace şi perfuzia cu acest aminoacid se utilizează în clinica pentru explorarea funcţională a secreţiei hipofizare a STH-ului.

Descărcarea pulsatorie a STH-ului în timpul somnului, este mediată de neuroni serotoninergici. La om, stresul stimulează, iar la şobolan reduce secreţia de STH. Efectul provocat de stres este median de neuroni noradrenergici. STH-ul din plasmă creşte şi după administrarea de catecolamine şi inhibitori beta-adrenergici, vasopresină şi dopamină.

Corticoizii, inhibitorii alfa-adrenergici şi creşterea concentraţiei plasmatice a acizilor graşi, determină scăderea concentraţiei plasmatice a STH-ului, iar scăderea acizilor graşi circulanţi stimulează secreţia de STH.

Corticotropina

Corticotropina sau hormonul adrenocorticotrop (ACTH) este un hormon format dintr-un singur laţ polipeptidic, alcătuit din 39 aminoacizi. ACTH-ul apare prin proteoliza proopiomelanocortinei, sintetizată în celulele corticotrofe hipofizare, nucleul arcuat hipotalamic etc. (fig. 203). De exemplu, concentraţia ACTH-ului la nivelul nucleului arcuat hipotalamic şi zonei adiacente mediobazale a hipotalamusului, este de circa 3 ori mai mică decît hipofiza. Activitatea biologică a ACTH-ului depinde de secvenţa primilor 20 aminoacizi, care este identică la toate animalele studiate. Diferenţe interspecifice apar în secvenţa ultimilor 15 aminoacizi, care nu sînt necesari pentru determinarea efectelor biologice, dar se pare că au rolul de a stabiliza molecula. ACTH este activ indiferent de specia de la care provine, dar este antigenic la animalele de altă specie. Primii 13 aminoacizi ai ACTH se regăsesc în structura $\mathcal{L}$-MSH, fapt ce explică efectele comune ale celor 2 hormoni de hiperpigmentare a tegumentelor.

Efectele biologice principale ale ACTH

Efectele biologice principale ale ACTH se exercită asupra celulelor zonei fasciculate a corticosuprarenalei, secretoare de glucocorticoizi. Paralel cu activarea sintezei glucocorticoizilor, ACTH stimulează zona reticulată, producătoare de androgeni şi estrogeni şi, în mai mică măsură, chiar zona glomerulară a corticosuprarenalei, care secretă mineralocorticoizi.

ACTH stimulează sinteza de ARN şi de noi proteine adrenaliene, explică efectul trofic al hormonului şi creşterea greutăţii corticosuprarenaliene.

Efectele extraadrenaliene ale ACTH constau în stimularea lipolizei în adipocite, activarea captării de glucoză şi aminoacizi în muşchi şi stimularea secreţiei de insulină. Efectul melanocitostimulant al ACTH este mai slab decît al hormonilor lipotropi şi MSH.

Reglarea secreţiei de ACTH se află sub controlul direct al hipotalamusului, prin intermediul corticoliberinei (CRH), un peptid format din 41 aminoacizi, care este produs în celulele neurosecretoare ale nucleilor supraoptic, paraventricular şi mediobazal hipotalamic (fig. 205). Secreţia de ACTH se produce intermitent în decursul a 24 ore, existînd 10–20 vîrfuri secretorii, cauzate de existenţa unui ritm secretor al CRH, controlat de nucleii hipotalamici suprachiasmatici. Secreţia maximă de ACTH se produce în perioada ultimelor ore de somn sau a primelor ore de veghe. Efectul CRH asupra secreţiei de ACTH este potenţat de ADH.

Reglarea pe calea umorală se face prin feedback lung şi scurt, receptorii pentru glucocorticoizi aflîndu-se atît la nivelul hipotalamusului, cît şi al hipofizei

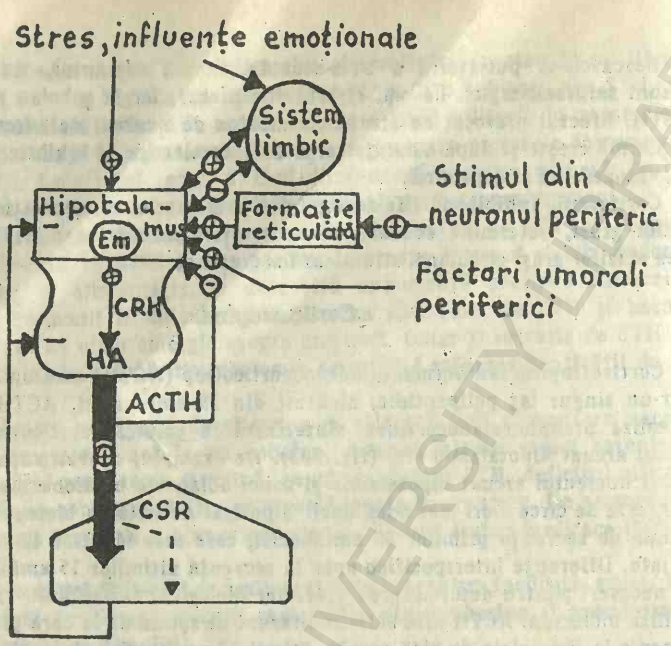


Fig. 205. Reglarea secreției ACTH: EM — eminența mediană; CRH — corticoliberina; HA — adenohipofiza; CSR — corticosuprarenala (Teodorescu Exarcu)

(fig. 205). Se pare că efect inhibitor asupra axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian au și semnalele provenite de la baroreceptori prin nucleul tractului solitar și melatonina epifizară. La om, adrenalina și noradrenalina nu intensifică secreția ACTH-ului.

O multitudine de stimuli pot induce secreția de ACTH, intensificînd secreția corticosuprarenalei. Toți factorii fizici, psihici sau sociali, care intensifică secreția corticosuprarenalei, reprezintă din punct de vedere biologic **factori stresanți.** Ca exemple de factori stresanți pot fi citați: expunerea organismului acțiunii vaporilor de eter, frigului, căldurii, șocului electric, traumelor fizice, violenței, rezolvarea mentală a unor probleme dificile sau stările psihoemoționale.

În toate reacțiile stresante participă sistemul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian. Dacă avem în vedere că hipotalamusul este controlat de alte structuri nervoase, modul de răspuns poate fi modificat în multe privințe. Sistemul limbic exercită atît efecte stimulatorii, cît și inhibitorii asupra sistemului menționat. De asemenea, s-a constatat că o recompensă sau o plăcere inhibă axa menționată, în timp ce pedeapsa sau neplăcerea o activează.

Descărcările de ACTH, provocate de stresuri fizice sau chimice, sînt mediate de formația reticulată și alte căi nociceptive.

CRH-ul eliberat în condiții de stres, paralel cu activarea secreției de ACTH, intensifică activitatea sistemului vegetativ simpatic, acesta din urmă putînd fi activat și pe cale nervoasă directă. Activarea simpaticului determină: tahicardie, vasodilatație în teritoriul muscular, secreția medulosuprarenalei, mobilizarea

glucozei şi a lipidelor, dilatarea pupilei, constricţia patului capilar din teritoriul tegumentar, piloerecţie, hiperpnee.

Cortizolul, apărut în urma hipersecreţiei de ACTH în condiţiile stresante, prin acţiunile sale asupra anumitor organe, reprezintă reglatorul major al reacţiilor adaptative la stres. Aceste reacţii mediate de sistemul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian şi sistemul nervos simpatic-medulosuprarenalian permit supravieţuirea organismului în condiţii nocive.

Selye a introdus conceptul cunoscut sub numele de **sindrom general de adaptare**, în cadrul căruia a descris diferite faze, fiecare cu modificări fiziologice şi morfologice caracteristice. El a identificat o fază iniţială numită **faza de şoc** sau reacţia de alarmă iniţială, urmată de **faza de contraşoc**. Faza de contraşoc a fost denumită **stadiul de rezistenţă**, după care se instalează **faza de epuizare** în cazul persistenţei stresului. Glanda suprarenală este implicată în toate stadiile.

În funcţie de calea folosită de agenţii stresanţi, în vederea activării sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, ei se împart în agenţi stresanţi **neurogenici** şi **sistemici**, folosind calea sistemului nervos sau umorală. Estrogenii, insulina sau preparatele tiroidiene, intensifică secreţia de ACTH. Semnalele transmise de factorii stresanţi sînt integrate la nivelul ariei integratoare hipotalamice, după care acţionează asupra zonelor secretoare de CRH; unele semnale pot acţiona direct.

Pentru a înţelege mai bine valoarea de stres a unor stimuli, redăm rezultatele experienţelor ce au confirmat că hiperactivitatea sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, observată la un şobolan mutat din cuşca în care era obişnuit într-una identică, a fost de aceeaşi intensitate cu şocul electric.

Tirotropina

Funcţia tirotropă a fost evidenţiată la speciile ce ţin de clasa vertebratelor. Tirotropina (TSH) este o glicoproteină cu greutate ce variază în funcţie de specie. Cu toate acestea hormonii respectivi sînt activi şi la om.

Efectul principal al TSH se manifestă asupra tiroidei, unde acesta controlează etapele sintezei şi secreţiei hormonilor tiroidieni.

TSH posedă o acţiune extratiroidiană, acţionează asupra ţesutului adipos în sens lipolitic.

Acţiunea TSH hipofizar este dublată mai ales la hipertiroidieni de LATS (factor stimulator tiroidian cu acţiune de lungă durată). Acesta are origine extrahipofizară sau limfocitară, aflîndu-se şi în sîngele animalelor hipofizectomizate.

Reglarea secreţiei de TSH se realizează printr-un mecanism feedback lung. Mecanismul feedback scurt are importanţă biologică redusă (fig. 206). **Tiroliberina** (TRH), un tripeptid produs şi pe cale sintetică (Guillemin, Schally), este reglată printr-un mecanism monoaminergic, în care noradrenalina stimulează secreţia.

Sinteza şi secreţia TSH sînt inhibate de somatostatină (SRIH), dopamină şi colecistochinină, ce acţionează asupra hipofizei şi a hipotalamusului. Asupra secreţiei de TSH, androgenii exercită un slab efect inhibitor, iar estrogenii unul stimulator. Glucocorticoizii, acţionînd prin intermediul hipotalamusului, inhibă secreţia de TSH.

La homeoterme, unul din cei mai potenţi factori de mediu care afectează secreţia de TSH este **temperatura**. La şobolan, după o oră de şedere la frig moderat, se observă o intensificare a funcţiei tiroidei; temperaturile foarte joase inhibă se-

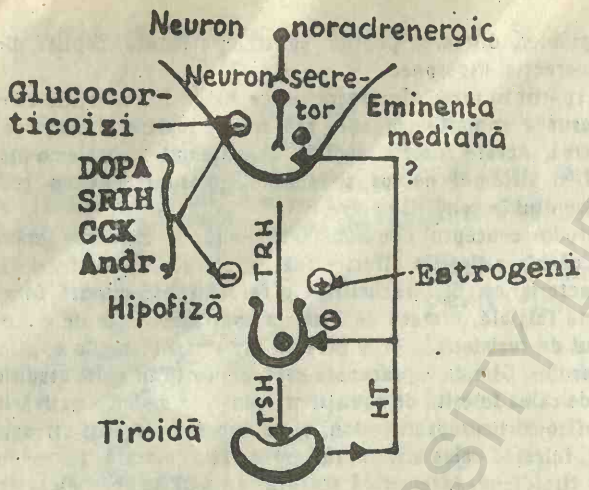


Fig. 206. Reglarea secreției tirotropinei. TRH — tiroliberina; HT — hormonii tiroidieni; SRIH — somatostatina; CCK — colecistochinina; Andr. — hormonii androgeni

creția. Și alți factori stresanți fizici (infecția, anoxia, intervenția chirurgicală) și inaniția (condiții care intensifică secreția de ACTH), manifestă un efect inhibitor asupra secreției de TSH, probabil, prin intermediul efectului inhibitor al glucocorticoizilor. Se pare că stresurile de lungă durată determină hipertiroidism.

În decursul unei zile secreția de TSH este pulsatilă, producîndu-se în secretorii de amplitudine redusă, și durează 1—2 ore. Au fost evidențiate unele variații circadiene (mai slabe ca la hormonii adenohipofizari) ce au determinat că valorile plasmatice ale TSH încep să crească înainte de somn, ating nivelul maxim la miezul nopții și scad progresiv în cursul zilei.

Hormonii gonadotropi

Din adenohipofiză au fost izolați 3 hormoni cu acțiune asupra gonadelor și, prin intermediul acestora, asupra dezvoltării aparatului genital, caracterelor sexuale și secreției de lapte. Cei 3 hormoni sînt: **folitropina** (sau hormonul foliculostimulant (FSH); **lutropina** sau hormonul luteinizant (LH) și **prolactina.** La om, prolactina nu are rol gonadotrop.

Funcția principală a FSH și LH constă în stimularea gonadelor, a gametogenezei și a secreției de hormoni sexuali gonadali. În aceste procese, cei 2 hormoni acționează sinergic. La femeie, FSH este, în primul rînd, generatorul dezvoltării și maturației foliculului și stimulentul secreției de estrogeni de către ovar, iar LH stimulează țesutul interstițial, ovulația și formarea corpului galben. La multe specii de animale, inclusiv la om, LH stimulează secreția progesteronului de către corpul galben. La bărbat, FSH încurajează spermatogeneza și dezvoltarea canaliculelor seminifere, iar LH, producția de testosteron de către celulele lui Leydig. Descriem mai jos unele detalii ale acestor procese.

Efectul FSH şi LH asupra dezvoltării foliculului ovarian

La nivelul ovarului, receptorii pentru FSH se află în celulele granuloasei foliculului. Sub acţiunea FSH, celulele granuloasei secretă estrogeni, care împreună cu FSH contribuie la proliferarea celulelor granuloasei.

Înainte de a se forma antrul foliculului (folicul cavitar), receptorii pentru LH se găsesc la nivelul celulelor tecii interne şi a stromei. LH stimulează aceste celule, care sintetizează hormoni steroizi şi, în prezenţa unor cantităţi mărite de LH, poate cauza hipertrofia ovarului.

Dezvoltarea foliculului depinde de producerea estradiolului, care acţionează în interiorul foliculului într-un mod autocrin sau paracrin. Estradiolul induce proliferarea celulelor granuloasei şi creşte sensibilitatea lor la FSH. Deoarece estradiolul proliferează numărul celulelor granuloasei şi sensibilitatea lor la FSH, el reprezintă un amplificator puternic al efectelor FSH. De asemenea, estradiolul intensifică proliferarea celulelor tecii interne. Aceste evenimente reprezintă un sistem feedback pozitiv local, care permit foliculului de a secreta cantităţi tot mai mari de estradiol şi de a-l face tot mai sensibil la FSH. În acest mod, estradiolul îşi intensifică propria secreţie. Sub acţiunea estrogenilor şi a FSH, celulele granuloasei sintetizează receptori şi pentru LH. Aceasta face ca celulele granuloasei din foliculul preovulator să devină sensibile şi la LH (fig. 207).

Efectul asupra producerii de estradiol. Sinteza estrogenilor este un proces complex, în care participă atît ambele gonadotropine, cît şi celulele granuloasei şi ale tecii. Deşi celulele tecii şi ale granuloasei pot sintetiza separat cantităţi

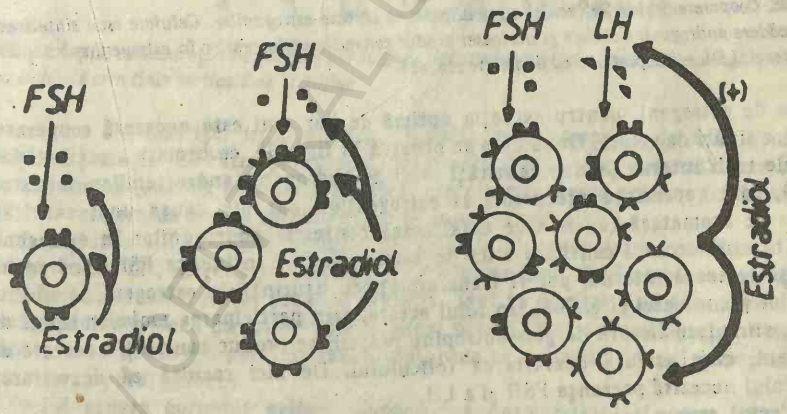


Fig. 207. Proliferarea celulelor granuloasei în decursul fazei foliculare. FSH este indicat prin pătrate, iar LH prin triunghiuri. Iniţial există puţine celule granuloase prevăzute numai cu receptori pentru FSH. În faza foliculară tardivă, apare un număr mare de celule prevăzute cu receptori pentru FSH şi LH, care vor fi apţi de a declanşa secreţia explozivă de LH şi FSH în faza ovulatorie

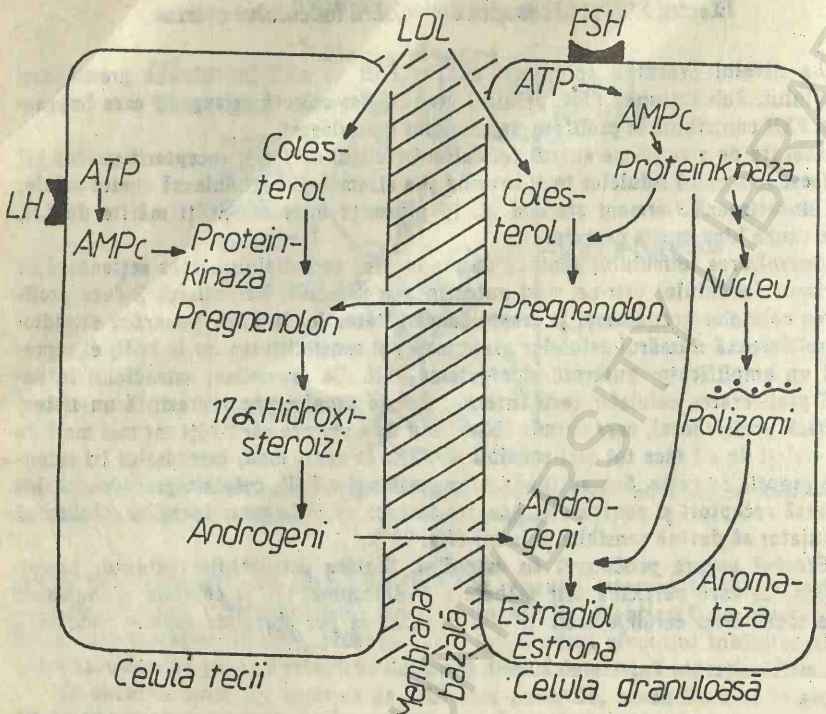


Fig. 208. Cooperarea celulelor tecii şi a granuloasei în sinteza estrogenilor. Celulele tecii sintetizează cu precădere androgeni. Celulele granuloasei produc conversia androgenilor în estrogeni sub acţiunea aromatazei. LDL — lipoproteine cu densitate scăzută

reduse de estrogeni, pentru secreţia optimă de hormoni este necesară cooperarea ambelor tipuri de celule. După cum se observă în fig. 208, ca urmare a acţiunii LH, celulele tecii interne produc cantităţi mari de androgeni (androstendion şi testosteron), care reprezintă precursori ai estrogenilor, dar din cauza unor cantităţi reduse de aromatază (enzima ce catalizează conversia androgenilor în estrogeni) teaca internă secretă cantităţi mici de estrogeni. Sub influenţa FSH, androgenii produşi de teaca internă, pot fi transformaţi cu uşurinţă în estrogeni, la nivelul celulelor granuloasei (fig. 208). În felul acesta, prin participarea ambelor tipuri de celule, stimulate fiecare de gonadotropine proprii, se produc cantităţi adecvate de estrogeni, care asigură dezvoltarea foliculului. De aici rezultă că dezvoltarea foliculului necesită prezenţa FSH şi a LH.

Efectul asupra ovulaţiei. LH reprezintă semnalul fiziologic al ovulaţiei. Concentraţia sangvină a LH creşte brusc cu circa 16 ore înainte de ovulaţie (fig. 209). Dozele mari de FSH pot determina ruperea foliculului, urmată de expulzia ovulului, dar în condiţii normale nu se poate obţine concentraţia necesară de FSH.

Odată cu apropierea de ovulaţie, foliculul acumulează lichidul folicular. Totuşi presiunea lichidului intrafolicular nu creşte, însă peretele foliculului devine din ce în ce mai extensibil din cauza enzimelor hidrolitice, care digeră colagenul şi

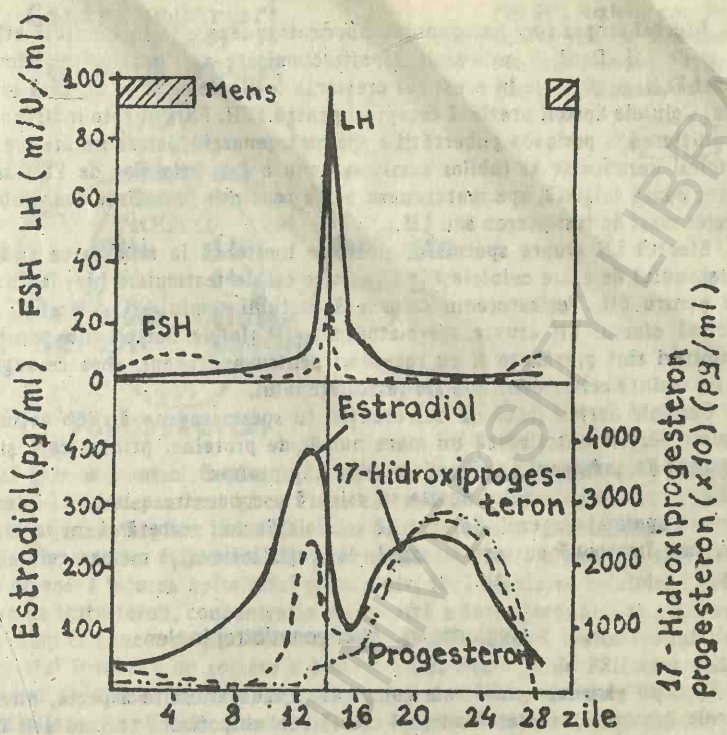


Fig. 209. Variaţiile concentraţiei hormonale din sînge în decursul unui ciclu menstrual normal. Ovulaţia este indicată prin linia verticală de la mijloc

alte proteine ale matriţei intercelulare. Digestia este provocată de LH. Acesta declanşează secreţia (de către granuloasă) unui activator al **plasminogenului** ce eliberează plasmina (enzima proteolitică activă) din plasminogenul prezent în lichidul folicular. Acest proces are un rol important în ruperea foliculului.

Sub acţiunea LH, celulele granuloasei foliculului preovulator, prevăzute cu receptori pentru LH, secretă **progesteron** şi **prostaglandine.** Dacă se blochează sinteza acestor 2 hormoni, nu se produce ovulaţia, fapt ce confirmă că progesteronul şi prostaglandinele joacă un rol esenţial în acest proces. Prostaglandinele pot activa elementele contractile din peretele foliculului, ceea ce va facilita expulzia ovulului şi formarea corpului galben.

Efectul asupra corpului galben. Capacitatea hormonului LH de a stimula formarea corpului galben a determinat denumirea acestuia. Uneori luteinizarea se poate produce în absenţa ovulaţiei, constituind cauza infertilităţii unor femei (în rest ciclul reproducător se desfăşoară normal). Menţinerea funcţiei secretorii a corpului galben (progesteron şi estrogeni), este determinată de prezenţa LH; deci LH are un efect luteotropic. Corpul galben are o durată limitată şi după circa o săptămînă devine treptat mai puţin sensibil la LH şi în final regresează, transformîndu-se în corpul alb. Estradiolul şi prostaglandina $F_{2\alpha}$, secretaţi de corpul galben, grăbesc procesul de luteoliză. (regresie)

Efectul asupra spermatogenezei. Spermatogeneza este influențată atît de FSH, cît și de LH. Dacă la animalele hipofizectomizate sau imature se administrează numai FSH, se produce în acest caz creșterea testiculelor și se inițiază spermatogeneza. Celulele Sertoli prezintă receptori pentru FSH. FSH-ul este indispensabil pentru inițierea în perioada pubertății a spermatogenezei. Meioza nu are loc pînă cînd epiteliul germinativ al tubilor seminiferi, nu a fost stimulat de FSH sau testosteron; odată inițiată, spermatogeneza poate continua la infinit doar sub acțiunea dozelor mari de testosteron sau LH.

Efectul LH asupra spermatogenezei se limitează la stimularea secreției testosteronului de către celulele Leydig, unice celule testiculare prevăzute cu receptori pentru LH. Testosteronul difuzează în tubii seminiferi adiacenți, prin care mediază efectul LH asupra spermatogenezei. Celulele Sertoli din pereții tubilor seminiferi sînt prevăzute și cu receptori pentru androgeni, ceea ce sugerează că ele reprezintă celule esențiale ale testosteronului.

Celulele Sertoli joacă un rol esențial în spermatogeneză. Sub acțiunea FSH, celulele Sertoli sintetizează un mare număr de proteine, printre care și proteina **fixatoare de androgeni** (ABP-androgenbinding protein), care se secretă în lumenul tubilor seminiferi. În felul acesta se asigură o concentrare locală de testosteron, necesară spermatogenezei. Se pare că celulele Sertoli secretă și un **factor de creștere**, care împreună cu testosteronul, pot regla mitoza și meioza celulelor germinale.

Reglarea secreției gonadotropinelor

Secreția gonadotropinei este complexă și, sub anumite aspecte, diferită pentru cele 2 sexe. Cu toate că aceeași celulă adenohipofizară secretă atît LH, cît și FSH, rata secreției și raportul variabil al celor 2 gonadotropine, sînt controlate prin modularea secreției **gonadoliberinei** (GnRH), sau prin mecanisme de feedback negativ și pozitiv, declanșate de variațiile plasmatice ale hormonilor gonadali principali (estradiolul și testosteronul).

Secreția pulsatorie a GnRH. Gonadoliberina este un decapeptid, produs în special de neuronii nucleului arcuat, axonii cărora se termină la nivelul plexului capilar primar al sistemului vascular porthipofizar. Unii axoni gonadoliberinergici sînt recepționați în alte zone encefalice, prin care mediază unele aspecte ale comportamentului sexual. Secreția GnRH în sistemul porthipofizar, nu se produce în mod continuu, ci sub forma unor salve secretorii (pulsuri secretorii), repetate la circa 1–3 ore. Durata unui puls secretor este de cîteva minute. Aceste descărcări ritmice sînt esențiale pentru activitatea sistemului hipofizo-gonadal. De exemplu, dacă la o maimuță, la care nucleul arcuat a fost lezat, se perfuzează în mod continuu GnRH, secreția hipofizară de FSH și LH nu se restabilește, în timp ce perfuzia intermitentă a GnRH normalizează secreția gonadotropinelor și mecanismul feedback al steroizilor. Se pare că expunerea continuă a celulelor gonadotrofe hipofizare acțiunii GnRH, desensibilizează receptorul de GnRH, fapt ce atrofiază sensibilitatea la GnRH.

Secreția pulsatorie necesită sincronizarea descărcării multor neuroni, aflați în conexiune reciprocă sau în legătură cu un generator de pulsuri, situat în apropiere. Chiar dacă secreția pulsatorie a GnRH se produce în urma izolării mecanice a hipotalamusului bazal median de restul SNC, generatorul de pulsuri este cantonat la nivelul nucleului arcuat.

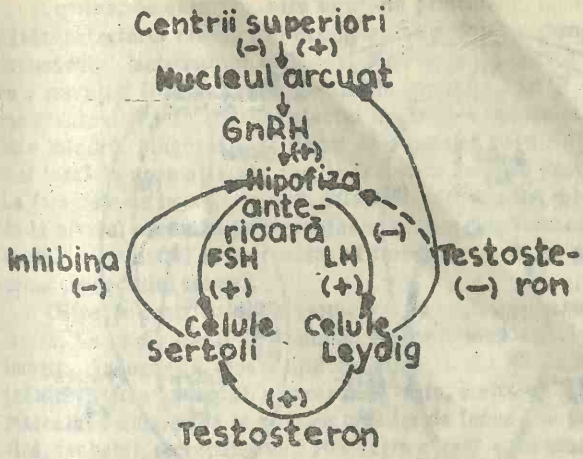


Fig. 210. Reglarea prin feedback a funcției testiculare. Prin linie punctată e indicat efectul incomplet dovedit

Reglarea prin mecanism feedback la bărbat. Secreția de FSH se stabilește printr-un mecanism independent și cu toate că castrarea este urmată de hipersecreția ambelor gonadotropine, administrarea testosteronului normalizează totuși secreția LH. În caz de **criptorhidism** (nedescinderea testiculelor în scrotum), fenomen ce provoacă lezarea epiteliului germinativ, fără afectarea celulelor Leydig producătoare de testosteron, concentrația plasmatică a testosteronului și a LH este normală, în timp ce concentrația FSH crește. De aici rezultă că testosteronul furnizează semnalul feedback de reglare a secreției LH. Secreția de FSH este dirijată de semnalul feedback furnizat de **inhibina**, secretată de celulele Sertoli din canalele seminifere. După cum rezultă din fig. 210, testosteronul, acționînd la nivelul testiculului, amplifică efectul FSH, ajunge pe cale sangvină la nivelul hipotalamusului, determinînd un efect feedback negativ, în special prin diminuarea frecvenței descărcărilor pulsative ale GnRH. Ca urmare, scade rata de secreție a FSH și LH. Testosteronul diminuează amplitudinea descărcării GnRH, cît și secreția LH prin acțiunea asupra hipofizei. Dozele mari de testosteron pot bloca secreția ambelor gonadotropine. Inhibina, prin acțiunea asupra hipofizei, blochează numai secreția de FSH.

În reglarea secreției gonadotropinelor, unii autori au sugerat existența și a unui mecanism feedback scurt, care este contestat de alți autori.

Reglarea prin mecanism feedback la femei. Secreția FSH și LH se află de asemenea sub controlul GnRH, secretat sub formă pulsatilă de neuronii nucleului arcuat și ai ariei preoptice mediale a hipotalamusului. FSH și LH stimulează secreția hormonilor ovarieni. După ovariectomie sau menopauză, ca urmare a absenței steroizilor ovarieni, concentrația sangvină a FSH și LH crește de 5–10 ori. Dacă se administrează doze mici de estrogeni, la subiecți cu ovarele intacte, se produce inhibarea secreției gonadotropinelor, urmată de sistarea dezvoltării foliculului ovarian (fig. 211). Progesteronul, spre deosebire de estrogeni, nu poate diminua singur concentrația FSH și LH la femei în menopauză, dar poate acționa sinergic cu estrogenii, inhibînd secreția gonadotropinelor. În faza foliculară, inhibina, secretată de celulele granuloase, poate determina un grad de inhibare a secreției FSH, dar importanța ei la femei rămîne încă neelucidată. Creșterea concentrației FSH, la sfîrșitul fazei luteale, care va iniția un nou ciclu ovarian, se datorează scăderii

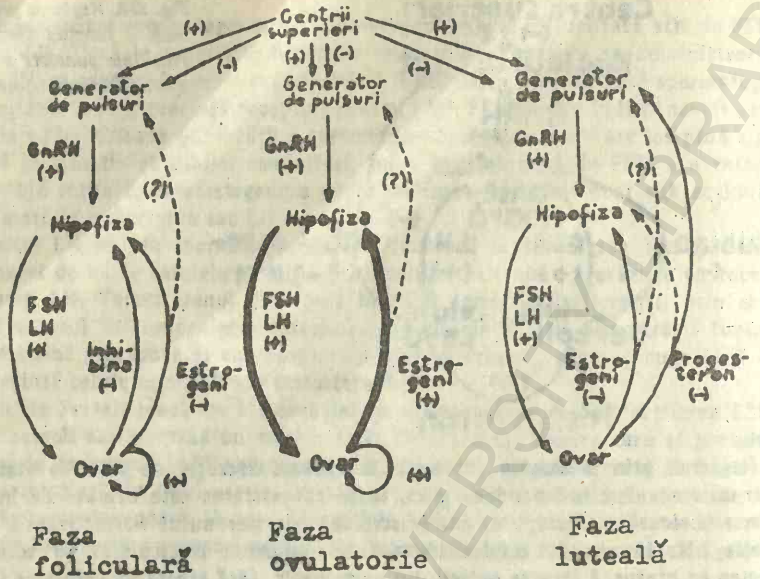


Fig. 211. Interacțiunea sistemului hipotalamohipofizoovarian, în diverse faze ale ciclului ovarian. Liniile întrerupte arată efectele directe posibile, care nu au fost dovedite experimental. Grosimea liniilor indică intensitatea procesului

concentrației estrogenilor și a progesteronului în această fază (fig. 209). În fazele foliculară și luteală, concentrația steroizilor este suficientă pentru a inhiba secreția LH.

Spre sfîrșitul fazei foliculare (fig. 211) concentrația estrogenilor din sînge atinge un nivel critic, care va declanșa secreția explozivă a LH și FSH, care precede ovulația (fig. 209 și 211). Acest proces poate fi considerat un exemplu de feedback pozitiv, deoarece LH stimulează secreția de estrogeni, care la rîndul lor intensifică și mai mult secreția LH-ului. După cum se observă în fig. 209, creșterea concentrației progesteronului în faza preovulatorie reprezintă efectul, și nu cauza secreției explozive a LH. Dozele mari de progesteron, care se înregistrează în faza luteală (fig. 209), blochează posibilitatea unei noi secreții explozive de LH sub acțiunea dozelor mari de estrogeni, care, în absența progesteronului, ar putea declanșa un nou feedback pozitiv. Pe baza proprietății progesteronului de a inhiba secreția de LH, se recomandă utilizarea lui ca agent anticoncepțional administrat oral. Progesteronul inhibă și dezvoltarea foliculului ovarian.

Steroizii ovarieni pot declanșa mecanismul feedback pozitiv sau negativ, acționînd asupra hipotalamusului și/sau a hipofizei. Efectul feedback al estradiolului se exercită cu precădere asupra hipofizei, iar al progesteronului, cu precădere, dar nu exclusiv, asupra hipotalamusului (fig. 211).

În afara factorilor hormonali menționați, alte informații din mediul intern și extern concură la asigurarea caracterului adaptativ al secreției FSH și LH. Dintre acestea fac parte lumina, stimulii exteroceptivi mecanici, mirosul, temperatura, deficitele alimentare și factorii psihici.

Lumina, de exemplu, este unul din principalii factori externi, care imprimă la păsări caracterul sezonier al ovulației. Se pare că acțiunea luminii se exercită prin intermediul melatoninei epifizare. Melatonina exercită un efect tonic de inhibare a secreției GnRH și indirect asupra secreției FSH și LH. Lumina inhibă sinteza melatoninei și prin aceasta efectul inhibitor al pinealei. La om, influența luminii este minoră. Singurul fapt demn de semnalat pare a fi vîrsta medie a pubertății mai joasă la populația din zonele tropicale însorite decît la cea din țările nordice. La femelele de iepuri și pisici, stimulii exteroceptivi mecanici, cu punct de plecare de la nivelul mucoasei vulvo-vaginale, produc descărcarea de LH și ovulație. Nu este exclus ca un astfel de mecanism să favorizeze ovulația și la femeie în cursul sau în urma contactului sexual.

Olfacția contribuie, de asemenea, la reglarea secreției gonadotropinelor hipofizare. La unele specii de animale, prezența masculului în apropiere sau propria sa imagine în oglindă, poate induce ovulația. La unele mamifere, femela în estru (călduri), prin feromonii secretați de vagin, emite un miros care atrage masculul. Și masculul de maimuță se apropie mai des de femelă în perioada preovulatoare, datorită, probabil, secrețiilor de către vagin a unor acizi grași cu rol de feromon.

Subnutriția, o dietă săracă în fosfați și Mg, vitamine și aminoacizi esențiali, inhibă la femele creșterea foliculului și ovulația, iar la mascul – spermatogeneza.

Recepția diverselor informații nervoase și umorale are loc la nivelul hipotalamusului, a cărui reactivitate variază în funcție de impregnația cu hormoni sexuali. De exemplu, proporția neuronilor activați de un stimul olfactiv se dublează la șobolancă în perioada de estru.

Poikilotermele și, probabil, păsările posedă o singură gonadotropină, care diferă la diferite clase: la teleosteeni gonadotropina este similară cu LH de la mamifere, iar la reptile – cu FSH. Gonadotropinele mamiferelor nu sînt active la vertebratele inferioare.

Prolactina (PRL)

Prolactina este un polipeptid, format din 198 aminoacizi, secretat de celulele lactotrofe adenohipofizare. A fost denumită impropriu **hormon luteotrop** (Astwood '41), deoarece stimulează dezvoltarea și activitatea secretorie a corpului galben la unele rozătoare (șobolan, șoarece, hamster) și rumegătoare, avînd acțiune luteotropică sinergică cu LH.

Receptorii pentru prolactină sînt localizați în glanda mamară, ficat, rinichi, suprarenale și gonade. Totuși la om nu se cunoaște dacă PRL poate influența semnificativ alte organe în afara glandelor mamare. Se pare că la femeie, dezvoltarea glandelor mamare necesită doar prezența estrogenilor și, într-un grad mai redus, a progesteronului. La rozătoare, s-a constatat că dezvoltarea canalelor galactofore depinde de estrogeni, corticoizi, insulină și somato-tropină. Dezvoltarea sistemului lobuloalveolar mamar se produce în special în timpul sarcinii și la rozătoare depinde, în afară de hormonii menționați mai sus, de progesteron, hormonul lactogenic placentar și de PRL. La om, singura funcție bine cunoscută a PRL, constă în **inițierea și menținerea lactației.** În timpul sarcinii, deși concentrația PRL crește progresiv, nu se produce lactația, datorită acțiunii inhibitoare a estrogenilor și a progesteronului asupra glandei mamare. După naștere, ca urmare a scăderii abrupte atît a estrogenilor, cît și a progesteronului, este inițiată lactația. În

inițierea lactației, un rol permisiv este deținut de glucocorticoizi și insulină. La om, PRL nu pare a deține un rol fiziologic în menținerea funcției gonadale, dar hiperprolactinemia provoacă hipogonadism, manifestat la femei inițial prin scurtarea fazei luteale și apoi prin anovulație și infertilitate, iar la bărbați, prin scăderea sintezei de testosteron și a spermatogenezei, impotență și infertilitate. Aceste efecte ale hiperprolactinemiei se datorează, probabil, diminuării secreției gonadotropinelor sau inhibării acțiunii gonadotropinelor asupra ovarelor și testiculelor. Efectul inhibitor al PRL asupra secreției gonadotropinelor, ar putea fi răspunzător de inhibarea fertilității, care se observă la femei și animale în perioada alăptării.

Asupra creșterii, PRL exercită efecte similare cu STH. De asemenea, s-a sugerat că hiperprolactinemia ar putea constitui un factor diabetogen în sarcina tardivă, prin efectul hiperglicemiant pe care îl provoacă. PRL se pare că este implicată și în trezirea comportamentului matern.

La porumbel, PRL determină secreția de „lapte" din gușă, creșterea corporală și inhibă gonadele.

La salamandre, PRL induce motivația de sete, inițiind migrarea lor dintr-un mediu terestru în cel acvatic, unde are loc reproducerea lor.

La unii pești, care trec succesiv din apă sărată în apă dulce (anghilă, somon), PRL participă în reglarea osmolarității prin influențarea metabolismului hidrosalin, efect care nu a fost observat la om.

Reglarea secreției de prolactină. Controlul secreției de prolactină se datorează unui cuplu hormonal hipotalamic cu acțiune antagonică: **prolactostatină** și **prolactoliberină** (PRF). Spre deosebire de ceilalți hormoni adenohipofizari, asupra cărora hipotalamusul exercită efecte predominant stimulatorii, asupra secreției PRL hipotalamusul acționează predominant inhibitor. Ca dovadă, secționarea tijei hipofizare, lezarea hipotalamusului sau transplantarea hipofizei, intensifică, secreția PRL. Prolactostatina este **dopamină**, care acționînd asupra celulelor lactotrofe, scade secreția PRL. De exemplu, rezerpina, care este utilizată în practica medicală ca agent antihipertensiv, spoliază rezervele de catecolamine, inclusiv de dopamină, determină hiperprolactinemia, cu toate consecințele care decurg de aici. Prolactina stimulează secreția dopaminei, prin care se ajunge la inhibarea secreției de prolactină (fig. 212). În felul acesta PRL își poate regla propria sa secreție prin acest mecanism feedback scurt. Nu se cunoaște de ce acest mecanism feedback nu operează în timpul sarcinii, cînd concentrația PRL crește treptat pînă la parturiție.

Stimulul fiziologic de bază, care declanșează secreția PRL, este reprezentat de **excitarea regiunii mamelonare** produsă de actul suptului. Semnalele nervoase, care pleacă din zona mamelonului și a areolei mamare, ajung la nivelul hipotalamusului, unde inhibă secreția dopaminei, urmată de hipersecreția PRL.

Dozele mari de glucocorticoizi și tiroxină, inhibă secreția PRL, prin acțiunea directă asupra hipofizei.

La rumegătoare, **stimularea** mecanică a **colului uterin** determină de asemenea prin mecanism neuroreflex, descărcarea de PRL, ca urmare a inhibării secreției dopaminei. Un corespondent al acestui reflex este creșterea inconstantă a prolactinemiei la femei în timpul coitului.

Estrogenii administrați cronic măresc prolactinemia, pe de o parte, prin proliferarea celulelor lactotrofe adenohipofizare, iar, pe de altă parte, prin scăderea numărului de receptori dopaminergici din adenohipofiză. Pare paradoxal că

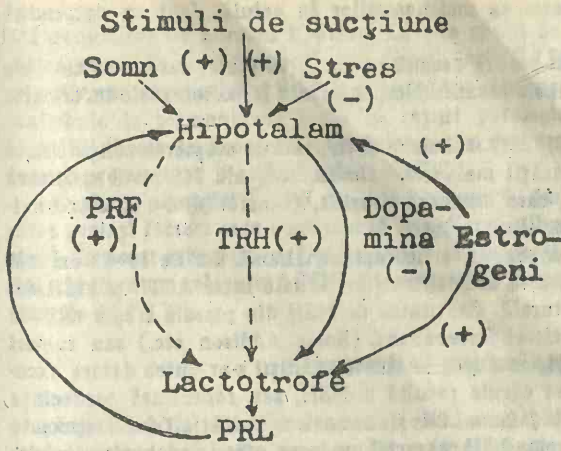


Fig. 212. Controlul secreţiei prolactinei (PRL). Liniile întrerupte denotă nesiguranţa importanţei fiziologice a TRH şi a PRF. Prin (–) şi (+) – inhibarea şi respectiv stimularea secreţiei de PRL

secreţia dopaminei este stimulată de estrogeni, dar din cauza scăderii numărului receptorilor dopaminergici, secreţia PRL nu este inhibată.

Se pare că hipotalamusul secretă şi **prolactoliberină** (PRF). Experimental s-a demonstrat că secreţia PRL este intensificată de tiroliberină (TRH) şi de VIP (vasoactiv intestinal peptide – peptid intestinal vasoactiv). Se pare că TRH nu ar reprezenta un reglator fiziologic al secreţiei PRL, deoarece există multe situaţii cînd secreţia PRL se produce independent de secreţia TSH. De exemplu, în perioada lactaţiei, cînd prolactinemia este mărită, secreţia de TSH nu este mărită.

De asemenea, importanţa fiziologică a VIP, ca prolactoliberină, nu a fost dovedită.

Secreţia de prolactină creşte în timpul somnului, atingînd concentraţii maxime după 5–8 ore de somn.

Melanotropinele (MSH)

La animalele inferioare, la care lobul intermediar hipofizar e bine dezvoltat, melanotropinele sînt sintetizate de celulele acestui lob; la om şi la alte cîteva specii de mamifere, la care lobul intermediar este rudimentar, secreţia melanotropinelor se face de către **celulele corticotrofe,** care secretă ACTH şi beta-lipotropină (β-LPH). Melanotropinele provin din scindarea proopiomelanocortinei (v. fig. 203). S-au identificat 3 fracţiuni peptidice cu acţiune melanotropă. Prima fracţie (*α*-MSH) este un tridecapeptid, identic cu primii 13 aminoacizi ai moleculei de ACTH. Cea de a doua fracţie (β-MSH) conţine 18 aminoacizi la porc, cal, bou şi maimuţă şi 22 aminoacizi la om din capătul terminal al gamma-lipotropinei (γ-LPH), din care 7 aminoacizi au secvenţa 4–10 identică cu a moleculei ACTH sau *α*-MSH. Cea de a treia fracţiune γ-MSH, formată din 12 aminoacizi, rezultă din fragmentul N terminal al proopiomelanocortinei (fig. 203).

Efectele biologice principale ale melanotropinelor sînt bine precizate la peşti, batracieni şi reptile, la care aceşti hormoni provoacă modificări ale pigmentaţiei pielii. La aceste animale, pielea conţine **celule melanofore,** care conţin granule de **melanină,** sintetizate în organitele celulare numite **melanosomi.** În lipsa MSH, granulele se agregă în jurul nucleului, iar celula devine incoloră, în timp ce în

prezența MSH, are loc dispersarea melanosomilor în celulă, fapt ce determină pigmentarea tegumentului.

Păsările și mamiferele nu posedă asemenea celule în piele, dar au celule care conțin **melanină**. Melanotropinele mamiferelor, injectate la vertebratele inferioare, provoacă înnegrirea pielii.

La mamifere, efectele MSH sînt mai slabe și limitate la creșterea conținutului de melanină. La baza proprietății melanocitostimulatoare ale MSH stă creșterea activității tirozinhidroxilazei, care oxidează tirozina, transformînd-o în dihidroxifenilalanină (DOPA), precursor al melaninei.

MSH **stimulează și steroidogeneza** corticosuprarenaliană, dar de 10–20 ori mai slab comparativ cu ACTH. Această asemănare funcțională între ACTH și MSH derivă din asemănarea lor structurală. Cantitatea de MSH din plasmă crește mult la pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană (Boala Addison etc.) sau tumori hipofizare corticotrofe. Hiperpigmentarea în aceste condiții s-ar putea datora excesului de ACTH, prin scindarea căruia rezultă $\mathcal{L}$-MSH, sau reprezintă consecința creșterii secreției de beta și gamma-LPH și a unei activități γ-MSH asociate (fig. 203). Atît beta, cît și gamma-LPH, exercită un ușor efect melanocitostimulator. Hiperpigmentarea cutanată de tip addisonian poate fi produsă la pacienți adrenalectomizați prin administrarea de ACTH sau $\mathcal{L}$-MSH. De altfel, $\mathcal{L}$-MSH provoacă o ușoară pigmentare și la oameni normali. Melanocitele manifestă o foarte mare sensibilitate la $\mathcal{L}$-MSH, avînd un receptor membranar specific acestui hormon.

MSH prezintă și proprietăți tirotrope, lipolitice, antigonadale, hipocalcemice și cardiostimulatoare. Rolul lor în adaptare rezultă nu numai din efectul adaptării culorii la mediu, ci și în facilitarea elaborării unor reflexe condiționate, deci în procesele de învățare și memorie.

Reglarea secreției MSH a fost intens studiată la animalele inferioare și la unele specii de mamifere. Reglarea se face printr-un mecanism neuroreflex, avînd ca punct de plecare fotoreceptorii de pe retină, iar centrii aflîndu-se la nivelul hipotalamusului. Într-un mediu închis la culoare, se secretă MSH care pigmentează pielea animalului, iar la lumină pielea se deschide la culoare. La aceste animale, lezarea hipotalamusului sau secționarea tijei hipofizare, intensifică pigmentarea pielii, ca urmare a intensificării secreției de MSH. Aceste experiențe demonstrează că hipotalamusul secretă cu precădere un hormon inhibitor – **melanostatina**, care controlează secreția de MSH. La om, nu s-a putut dovedi că hipotalamusul exercită un efect inhibitor asupra secreției MSH, deoarece lezarea hipotalamusului nu este urmată de melanodermie.

Există și un factor stimulator – **melanoliberina**, care pare a fi dominat de melanostatină. La amfibieni, există fibre nervoase adrenergice, care pătrund în lobul intermediar, avînd efect inhibitor asupra secreției MSH.

A fost pusă în evidență și posibilitatea de autoreglare prin feedback scurt, care se închide la nivelul hipotalamusului.

β-Lipotropina (β-LPH)

Sediul secreției β-LPH sînt celulele care secretă ACTH, prezente atît în lobii hipofizari, cît și în nucleii arcuați hipotalamici. Provine din scindarea POMC (fig. 203).

Efectele biologice principale ale β-LPH sînt încă neclare. La iepuri, s-a constatat că hormonul determină **lipoliza** și mobilizarea acizilor grași, efect care justi-

fică denumirea de hormon lipotrop. La alte specii de animale, efectul lipotrop se obține numai în doze farmacologice (mari). Atît β-LPH, cît și γ-LPH, care rezultă prin clivarea enzimatică a β-LPH, exercită un efect ușor melanocitostimulator, care contribuie la pigmentarea pielii în cazuri patologice asociate cu hipersecreția de ACTH (boala Addison etc.). Unele cercetări mai recente admit că β-LPH ar servi doar ca precursor al β-endorfinelor (fig. 203).

Reglarea secreției β-LPH nu este cunoscută, dar probabil că se realizează de către aceiași factori care controlează secreția și eliberarea ACTH (vezi: Corticotropina). În acest sens pledează și variațiile concentrației plasmatice ale β-LPH, care sînt similare cu cele ale ACTH. Concentrațiile crescute de glucocorticoizi inhibă secreția de β-LPH.

Hormonii neurohipofizari

Injectarea la mamifere a unui extract global de neurohipofiză, provoacă 4 efecte, evidențiate în următoarea ordine cronologică: **efect vasopresor** (1895); **contracția mușchilor netezi din uter** (1905); **ejecția laptelui** (1910) și **efect antidiuretic** (1912–1913). Aceste acte se realizează prin 2 efectori diferiți: 1) musculatura netedă (uterină, vasculară, mioepitelială din glanda mamară) și 2) membrane semipermeabile, ca cele de la nivelul nefronului.

Pînă în prezent au fost evidențiate la diferite grupe de animale 7 hormoni, toți nonapeptizi (fig. 213). Mamiferele prezintă numai **ocitocină** și **lizin-vasopresină** (porc, hipopotam) sau **arginin-vasopresină** (restul mamiferelor).

Efect antidiuretic manifestă arginin- și lizin-vasopresina și arginin-vasotocina, iar efect ocitocic prezintă ocitocina, izotocina, mezotocina și glumitocina. Deoarece cele mai primitive vertebrate (ciclostomii) prezintă numai arginin-vasotocină, hormon care s-a păstrat și la celelalte clase de vertebrate, inclusiv la om în stadiul fetal, se consideră că el a stat la baza evoluției ulterioare a celorlalți hormoni. Nu se cunoaște rolul vasotocinei la vertebratele cele mai primitive, la care nu există antidiureză, proces a cărui apariție filogenetică coincide cu individualizarea neurohipofizei.

Hormonii neurohipofizari reprezintă produși de neurosecreție ale neuronilor nucleilor supraoptici (SO) și paraventriculari (PV) hipotalamici. Ambii nuclei produc atît hormonul antidiuretic (ADH), cît și ocitocina (OT), dar ADH este secretat predominant în nucleul SO, iar OT în nucleul PV. Sinteza ADH are loc la nivelul corpului neuronului hipotalamic dintr-o moleculă precursoare mult mai mare, numită **prepropresofizina**, care conține un peptid semnal, arginin-vasopresina, neurofizina II și un glicopeptid (fig. 214). Peptidul semnal este înlăturat la nivelul reticulului endoplasmic, iar propresofizina este împachetată în vezicule secretoare ale aparatului Golgi. În timpul transportului veziculelor secretoare prin **tractul hipotalamohipofizar** (axonii neuronilor neurosecretori ai nucleilor SO și PV), pînă în neurohipofiză, are loc scindarea moleculei precursoare sub acțiunea unei proteaze, astfel că în granulele de stocaj din terminațiile axonale, se găsesc toți cei 3 constituenți (ADH, neurofizina II și glicopeptidul). Neurofizinele erau considerate ca proteine purtătoare ale ADH și respectiv OT dar, după cum rezultă din fig. 215, ele reprezintă părți ale moleculei precursoare; hormonii ADH și OT circulă în sînge sub formă liberă.

ADH și neurofizina II se sintetizează și în celulele testiculare și suprarenaliene.

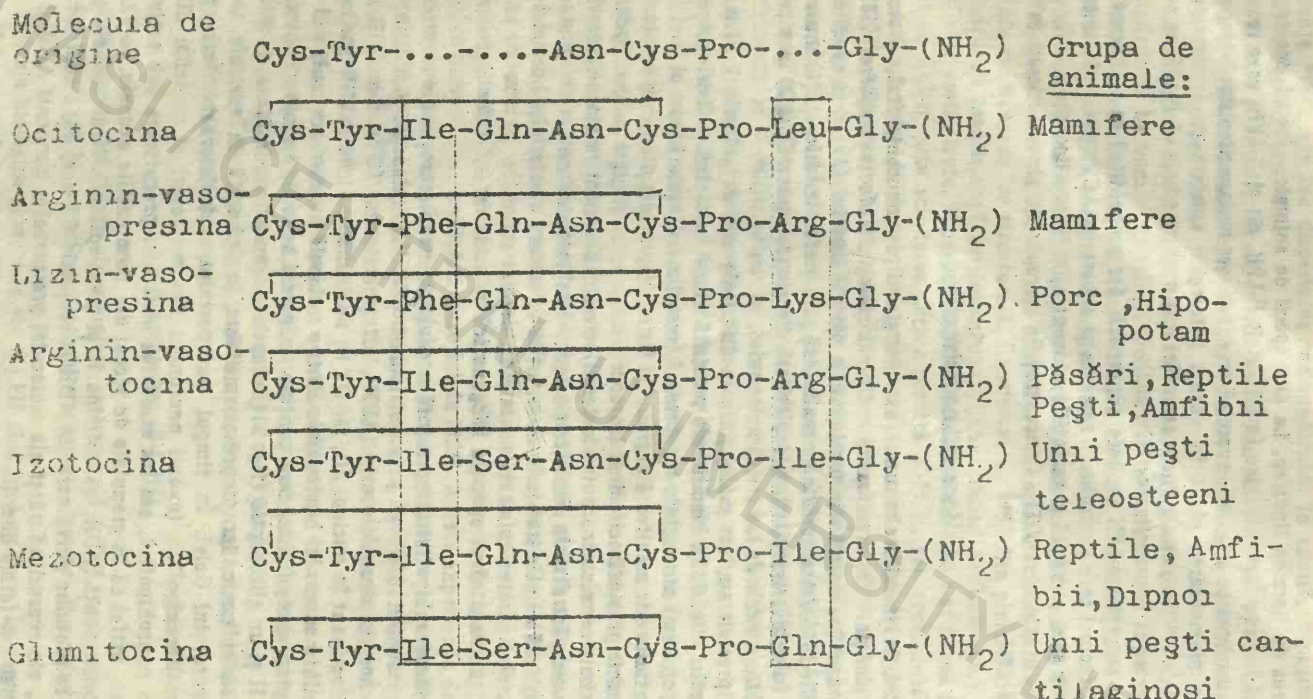


Fig. 213. Structura moleculară a celor 7 hormoni neurohipofizari, cu indicarea moleculei din care provin

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

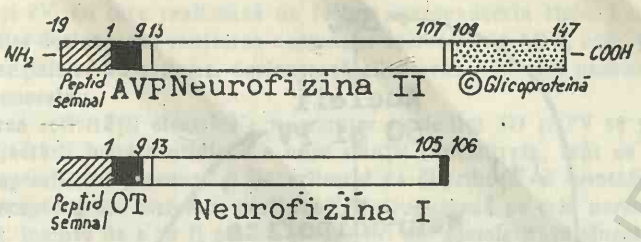


Fig. 214. Molecula precursoare a hormonilor neurohipofizari: AVP – arginin-vasopresina; OT – ocitocina; C – gruparea glucidică

Sinteza OT are loc în aceiaşi nuclei hipotalamici, care sintetizează ADH, predominînd în nucleul PV. Etapele sintezei sînt similare cu cele descrise la ADH. Prohormonul, numit **preprooxifizina**, este o moleculă mai mică decît a prepropresofizinei, deoarece lipseşte glicopeptidul terminal. În timpul transportului axonal, OT se separă de neurofizina I şi, ca urmare, în neurohipofiză cele 2 componente se află libere, dar, ca şi în cazul ADH, se vor descărca împreună.

Deoarece hormonii neurohipofizari sînt sintetizaţi şi depozitaţi în celulele nervoase, secreţia lor este verificată ca în cazul neurotransmiţătorilor. Potenţialele de acţiune ajunse la nivelul neuronilor hipotalamici, sînt transmise de-a lungul axonilor tractului hipotalamohipofizar şi eliberează granulele neurosecretoare printr-un proces de exocitoză, dependentă de Ca^{++}. Deci, neuronii neurosecretori hipotalamici şi-au păstrat funcţia de conducere.

Neurohipofiza nu reprezintă o glandă endocrină tipică (în sensul că ea nu secretă hormoni), ci un **organ neurohemal**. Termenul de organ neurohemal semnifică o asociere a terminaţiilor axonice ale celulelor neurosecretoare, cu structuri vasculare, lipsite de bariera hematoencefalică. În seria animală, ca exemple de organe neurohemale pot servi glanda sinusului şi organul postcomisural de la crustacei, corpul cardiac de la insecte, urofiza de la peşti, neurohipofiza şi eminenţa mediană de la vertebrate. Unele organe neurohemale pot conţine şi celule neurosecretoare; de regulă ele servesc ca loc de depozitare şi eliberare în circulaţia generală a materialului neurosecretor.

Efectele ADH. Principala acţiune fiziologică a ADH este de a creşte permeabilitatea membranei luminale a segmentelor terminale ale nefronilor (tubii contorţi distali şi colectori) pentru apă, avînd ca rezultat scăderea volumului şi creşterea concentraţiei urinei. ADH intensifică şi reabsorbţia ureei în tubii colectori, mărind sarcina osmotică a lichidelor interstiţiale ale medularei renalei, prin care va intensifica reabsorbţia apei. În absenţa ADH permeabilitatea pentru apă a membranelor acestor celule este foarte redusă şi ca urmare urina se menţine hipotonă, iar fluxul urinar ajunge la 15–20 litri pe zi, ca în **diabetul insipid**. Creşterea permeabilităţii pentru apă se realizează prin intermediul AMP_c, rezultat în urma activării adenilatciclazei de către ADH. S-a constatat că ADH **stimulează** nu numai adenilatciclaza, dar şi **producerea de** PGE_2, care, la rîndul ei, acţionează ca un mecanism feedback negativ asupra activării adenilatciclazei.

În doze fiziologice ADH nu influenţează tonusul vascular, dar în doze mari, are efecte vasopresoare, datorită cărora hormonul este denumit şi **vasopresină**. Acţiunea vasopresoare se datorează efectului direct al hormonului asupra musculaturii netede din pereţii arteriolari.

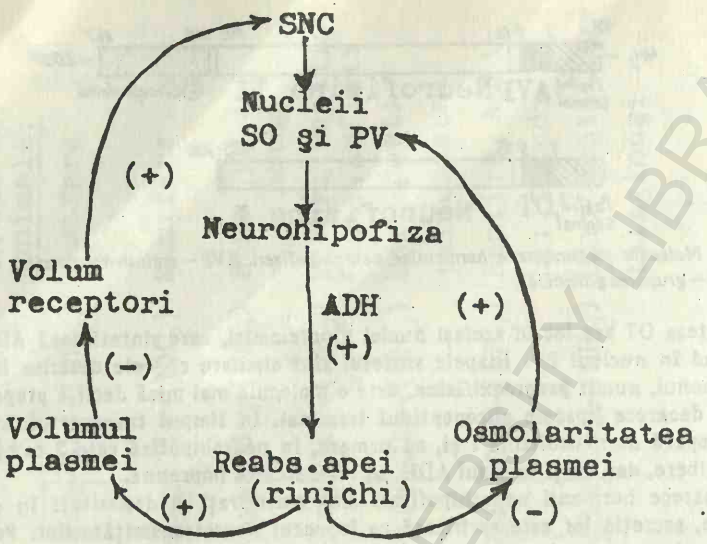


Fig. 215. Reglarea secreţiei ADH. Creşterea osmolalităţii sangvine sau scăderea volumului sangvin sînt sesizate de osmoreceptori sau volum-receptori, care declanşează secreţia ADH, care acţionînd asupra rinichiului, prin intensificarea reabsorbţiei apei, reface volumul şi osmolaritatea plasmei

În afara efectelor antidiuretic şi vasopresor, au fost atribuite ADH numeroase alte efecte. Unele dintre aceste efecte se datorează faptului că neuronii magnocelulari hipotalamici sînt recepţionaţi nu doar în neurohipofiză, ci şi în alte zone. O parte din fibrele nervoase, care conţin ADH, ajung în zona externă a eminenţei mediane şi descarcă hormoni în **sistemul porthipofizar,** putînd interveni în controlul secreţiei adenohipofizare a STH, TSH şi LH. Probabil că ADH **influenţează vascularizaţia** şi chiar unele **funcţii hipotalamice** (secreţia de CRH).

Se pare că ADH intervine în mecanismul **învăţării** şi a **memoriei,** în special în faza de consolidare, de stocare a memoriei (de Wied).

Datorită asemănărilor structurale cu OT, ADH are efecte **galactochinetice** şi **ocitocice** reduse (de 7 ori şi, respectiv, de 30 ori mai reduse decît OT).

ADH şi neurofizina II sînt secretaţi de testicul şi suprarenale, unde se pare că exercită **efecte inhibitoare asupra steroidogenezei.**

La amfibieni, arginin-vasotocina creşte debitul de trecere a apei şi ionilor prin piele şi vezica urinară, care se comportă similar epiteliului tubilor renali de la mamifere.

Reglarea secreţiei de ADH. Cel mai important stimul al descărcării ADH este reprezentat de creşterea **osmolalităţii** plasmei, care este recepţionată de **osmoreceptorii centrali** şi **periferici.** Creşterea osmolalităţii plasmei cu 1–2% excită osmoreceptorii, care intensifică secreţia de ADH (fig. 215). Osmoreceptorii sînt localizaţi în **organum vasculosum al laminei terminale** (creasta supraoptică) în regiunea anteroventrală a ventriculului al III-lea. Acest organ se află în afara barierei hematoencefalice. El prezintă conexiuni nervoase cu neuronii nucleului

supraoptic şi PV, cu care realizează un reflex neuroendocrin tipic. Excitarea osmoreceptorilor declanşează excitarea neuronilor secretori de ADH, care, prin intermediul potenţialelor de acţiune, declanşează eliberarea ADH din neurohipofiză în circulaţia generală.

Creşterea activităţii electrice a neuronilor nucleului SO şi PV se produce şi în urma injectării intracarotidiene a unor soluţii concentrate, fapt ce sugerează că **osmoreceptorii** sînt prezenţi şi **în teritoriul** de distribuţie **al carotidei interne.**

Osmoreceptorii din sistemul **porthepatic** influenţează pe cale nervoasă secreţia de ADH, înainte de a se fi produs modificări ale osmolalităţii sîngelui din circulaţia generală. În felul acesta ei furnizează informaţii sistemelor osmoreglatoare, cu privire la concentraţia substanţelor care se absorb la nivelul tubului digestiv.

În toate cazurile, excitarea osmoreceptorilor este determinată de **deshidratarea** lor, deoarece în condiţiile creşterii osmolarităţii lichidelor extracelulare, sărurile pătrund greu în celulele osmoreceptoare, în schimb apa din celule iese cu uşurinţă. Ca dovadă, osmoreceptorii sînt stimulaţi mai ales de creşterea concentraţiei Na^+ din mediul extracelular, care pătrunde greu în celule, dar nu şi de cele ale K^+ şi sînt foarte slab stimulaţi de variaţiile ureei şi ale glucozei. Ureea şi glucoza difuzează uşor în celulă şi se echilibrează cu lichidele extracelulare, fără a deshidrata celulele.

Variaţiile volemiei influenţează rata descărcărilor de ADH prin intermediul **receptorilor de joasă presiune** din venele mari, atrii şi venele pulmonare şi/sau a **receptorilor de înaltă presiune** din sistemul carotidian şi arcul aortic. Scăderile mici şi moderate ale volumului lichidelor extracelulare sînt recepţionate de volumreceptori şi prin **scăderea semnalelor aferente inhibitoare,** transmise prin nervul vag, formaţiunea reticulată mezencefalică şi diencefalică, produc descărcarea de ADH. Existenţa acestui mecanism este dovedită de creşterea concentraţiei de ADH după secţiunea nervilor vagi.

Scăderile volemiei, suficient de mari ca să determine hipotensiune arterială sistemică, sînt recepţionate de baroreceptori din arcul aortic şi sinusul carotidian, care prin nervii IX şi X activează descărcările de ADH. În aceste condiţii descărcările de ADH sînt stimulate şi de **angiotensină,** activată ca urmare a descărcărilor de renină din rinichiul ischemic. Angiotensina, prin intermediul **osmoreceptorilor** localizaţi la nivelul **organului subfornical,** sau direct prin celulele producătoare de ADH, care prezintă receptori pentru angiotensină, intensifică secreţia de ADH.

În afara stimulilor fiziologici osmotici şi de volum, o serie de stimuli nespecifici pot activa secreţia de ADH: durerea, anoxia, nicotina, barbituricele, drogurile colinergice. Inhibarea secreţiei de ADH se produce sub acţiunea alcoolului, a temperaturilor joase, a creşterii volumului plasmatic, a scăderii osmolalităţii plasmei.

Ocitocina (OT)

OT este secretată cu precădere de neuronii nucleului PV, dar şi de nucleul SO, sub forma unui prohormon, **preprooxifizina** (fig. 214).

La femei, OT determină **contracţia** puternică a **muşchiului neted uterin,** grăbind expulsia fătului. Acest efect a sugerat originea numelui de ocitocină (naştere rapidă). Efectele ocitocice ale hormonului sînt accentuate de estrogeni, care

produc scăderea potențialului membranar de repaus. De asemenea, concentrațiile mari de estrogeni, care se înregistrează la sfîrșitul perioadei de sarcină, măresc numărul de receptori pentru OT de pe membranele celulelor musculare uterine, mărind astfel sensibilitatea lor la OT.

În timpul nașterii, semnalele pornite din zona tractului genital, declanșează potențiale de acțiune la nivelul nucleilor PV și SO, aceștia producînd descărcări de OT (fig. 216). Se declanșează în felul acesta un feedback pozitiv, care grăbește evacuarea uterină. Efectul ocitocic al hormonului se datorează atît acțiunii directe a hormonului asupra fibrei miometriale, cît și stimulării producerii în decidua de **prostaglandine,** care activează contractilitatea uterului.

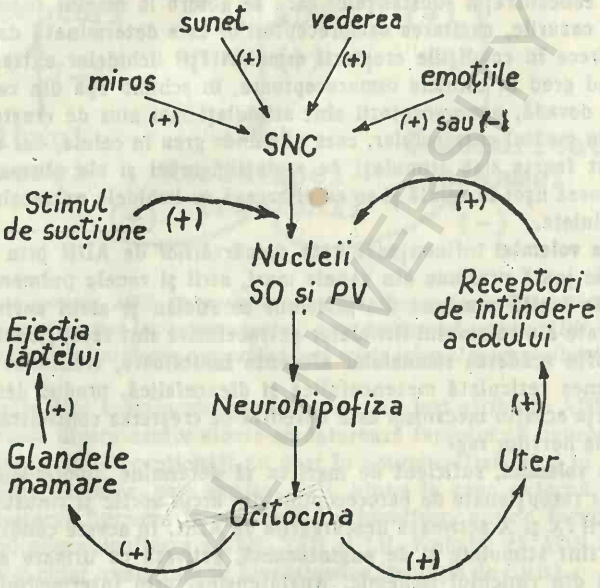


Fig. 216. Reglarea secreției OT. Se observă feedback-ul pozitiv în parturiție. Alăptarea declanșează un feedback pozitiv, care va fi stopat de sistarea sugerii

La femeia lactantă, OT produce **contracția celulelor mioepiteliale** din pereții acinilor glandulari mamari și a fibrelor musculare netede din canalele galactofore, avînd ca rezultat ejecția laptelui.

OT și neurofizina I sînt sintetizate și în celulele corpului galben, unde prin efect local **inhibă steroidogeneza.**

OT favorizează **ascensiunea spermatozoizilor** în căile genitale femele, deoarece, descărcată în timpul coitului, inițiază contracții uterine, care aspiră spermatozoizii.

Datorită asemănării structurale cu ADH, OT exercită un slab **efect antidiuretic** (de 200 de ori mai slab decît ADH).

Asupra procesului de **memorie** se pare că OT exercită un efect invers comparativ cu ADH (de Wied).

La masculi, semnificația biologică a OT și a analogilor acestuia prezenți la diverse vertebrate (mezotocina, izotocina și glumitocina), rămîn încă neprecizate, cu toate că la ei hormonii respectivi se secretă în cantități egale cu cele secretate la femei. S-a emis ipoteza că ar putea influența transportul spermei și reglarea secreției de MSH prin tripeptidul terminal.

Reglarea secreției ocitocinei are loc mai ales pe cale reflexă, cel puțin în cazurile corelate cu travaliul (parturiție) și cu alăptarea. Semnalele provenite de la receptorii de distensie din zonele tractului genital (uter, col uterin, vagin) și/sau cele provenite de la receptorii de la nivelul mamelonului și al areolei mamare, se transmit pe căi ascendente pînă la mezencefal și apoi prin fasciculul Schütz și corpii mamilari, pînă la nucleii SO și PV, unde intensifică frecvența potențialelor de acțiune descărcînd ocitocina (fig. 216). Aceste reflexe neuroendocrine reprezintă mecanisme fiziologice, care intensifică secreția OT în timpul travaliului și în perioada alaptării.

Reflexul poate deveni condiționat la stimuli psihici, tactili, vizuali și auditivi (țipătul nou-născutului, mirosul sau vederea lui etc.).

Inhibarea secreției pe cale reflexă poate fi declanșată de stimuli dureroși, frică, jenă. Inhibarea secreției în aceste condiții s-ar putea datora secreției adrenalinei, constituind și aceasta un inhibitor al secreției OT. Alcoolul, concomitent cu inhibarea secreției de ADH, inhibă și secreția de OT.

Există unele date, ce atestă că OT ar putea fi reglată și printr-un mecanism scurt de feedback, finisat la nivelul hipotalamusului.

Hipersecreția OT din perioada alaptării nu este însoțită de contracția uterului, deoarece imediat după parturiție are loc scăderea numărului de receptori pentru OT de pe membranele celulelor uterine.

Complexul neurosecretor caudal. Urofiza

La pești, există un sistem neurosecretor cranian și unul caudal.

La majoritatea peștilor, în porțiunea caudală a măduvei spinării, se găsesc neuroni glandulari cu diverse grade de dezvoltare (fig. 217). Neurosecrețiile lor sînt depozitate în organul neurohemal, numit **urofiza**. Gradul de dezvoltare al urofizei diferă la anumite grupe de pești. La elasmobranhii, fața ventrală a măduvei

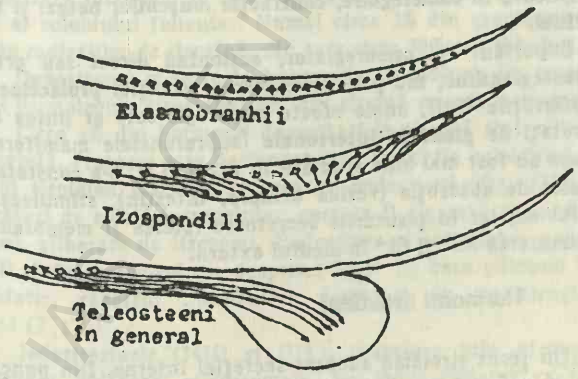


Fig. 217. Evoluția sistemului neurosecretor caudal

spinării din zona caudală, este o regiune neurohemală difuză, iar la izospondili (forme mai primitive), sistemul ocupă o poziție intermediară între elasmobranhii și urofiza bine dezvoltată la majoritatea teleosteenilor.

Complexul neurosecretor caudal (CNC) al teleosteenilor, sintetizează și descarcă doi neurohormoni: **urotensina I** (U I) și **urotensina II** (U II). La unii teleosteeni se găsește și U IV, care este identică cu arginin-vasotocina. De asemenea, urofiza teleosteenilor conține mari cantități de acetilcolină, cu funcție necunoscută și proteine asemănătoare neurofizinelor.

U I de la crap este un polipeptid, format din 41 aminoacizi, asemănători structural cu **angiotensinogenul, sauvagina** și **corticoliberina** (CRH). Sauvagina este un peptid format din 40 aminoacizi și izolat din pielea broaștei **Phyllomedusa sauvagei**. La mamifere, prezintă un efect de stimulare a eliberării corticotropinei.

Asemănarea structurală dintre U I și CRH de la mamifere, sugerează că U I ar putea funcționa ca o corticoliberină a peștilor.

La diverse specii de pești există, se pare, 4 forme de U II, toate formate din 12 aminoacizi, cu unele asemănări cu somatostatina 14 de la mamifere.

Complexul neurosecretor caudal este integrat sinaptic cu întregul sistem reglator neuroendocrin al peștilor. Au fost evidențiate fibre peptidergice și catecolaminergice, cu originea în **tegmentum dorsal mezencefalic** și în **centrii senzitivi viscerali din aria dorsolaterală a bulbului.** Centrii senzitivi viscerali din zona bulbară primesc informații tactile și chemoreceptoare prin nervii IX și X pe care le transmit, apoi după prelucrare, și ascendent la nivelul ariei preoptice hipotalamice, de la pești. Acești nuclei din trunchiul cerebral (bulb și mezencefal) pot integra aferențele vizuale și chemoneuroendocrine, prin care coordonează cu centrii motori vegetativi și cu complexul neurosecretor caudal și cel cranian (hipotalamic).

La pești, s-a constatat că **urotensina I** stimulează eliberarea ACTH din hipofiza peștilor, avînd un **efect corticoliberin-like** de 2–3 ori mai mare ca CRH ovin sau sauvagina. U I stimulează și **eliberarea** $\mathcal{L}$**-MSH** din lobul intermediar de la carasul auriu.

La șobolan, U I are efect **eliberator de ACTH,** ca și CRH ovin sau sauvagina.

La pești, urotensina I se sintetizează și la nivelul hipotalamusului.

La mamifere, urotensina I, la fel ca și CRH, determină **vasodilatație și hipotensiune.**

Urotensina II este implicată în osmoreglare, contracția mușchilor netezi și în inhibarea secreției prolactinei.

Urotensinele au un important rol osmoreglator, **acționînd direct** sau prin stimularea secreției de **prostaglandine,** sau prin modificarea secreției **prolactinei.** Deoarece U I posedă proprietățile CRH, unele efecte osmoreglatoare ar putea fi mediate de hormonii secretați de **glandele interrenale** (suprarenalele mamiferelor). Efectele osmoreglatoare au fost mai bine studiate în cazul **U II.** S-a constatat că U II, la nivelul organelor de absorbție (vezică urinară, intestin), stimulează absorbția Na^+ și Cl^- din lumen, iar în țesuturile secretoare (pielea și membrana operculară), U II inhibă eliminarea Na^+ și Cl^- în mediul extern.

Hormonii tiroidieni

Toate vertebratele conțin țesut tiroidian adaptat secreției interne. Din punct de vedere filogenetic, tiroida provine din endostilul observat la larva Amocetes.

Endostilul este un organ cu un intens metabolism al iodului, formînd **triiodotironină** (T_3) şi **tiroxină** (T_4). Compuşi ai iodului cu aminoacidul tirozina sînt răspîndiţi în tot regnul animal, cu excepţia protozoarelor şi a echinodermelor, dar numai cordatele sintetizează T_3 şi T_4.

Glanda tiroidă secretă iodotironinele – T_3 şi T_4 – şi **calcitonina**.

Formarea hormonilor tiroidieni

Iodul absorbit la nivelul intestinului şi ajuns în mediul intern este concentrat de unele celule din glanda mamară, stomac, tiroidă, piele (şobolan), plexurile coroide, placentă şi corpul ciliar. Tirotropina (TSH) intervine asupra mecanismului de concentrare al iodului numai la nivelul tiroidei.

După cum se observă în fig. 218, iodul din mediul extracelular sub formă ionică (I^-) este transferat în epiteliul foliculilor tiroidieni şi apoi în lumenul foliculului. Transportul iodului în epiteliul foliculului se realizează printr-un mecanism activ – **pompa de iod** –, energia necesară fiind generată prin scindarea ATP sub acţiunea **ATP-azei dependente de Na şi K** din glanda tiroidă. Într-o glandă normală pompa de iod concentrează iodul de circa 25 de ori, iar în cazul în care glanda tiroidă devine stimulată, concentrarea poate depăşi cifra de 250.

Pentru ca I să se poată combina cu tirozina, este necesară oxidarea lui prealabilă. Acest proces necesită H_2O_2 şi este catalizat de o **peroxidază**, localizată atît în interiorul celulei, cît şi pe vilozităţile epiteliului folicular dinspre coloid. Iodul oxidat (I°) se combină direct cu tirozina din molecula tiroglobulinei şi mai puţin cu tirozina liberă, formînd mono- şi diiodotirozine (MIT, DIT). Prin cuplarea a două molecule de DIT ia naştere tiroxina (T_4) sau **tetraiodotironina**. Reacţia de cuplare este catalizată, de asemenea, de peroxidază în prezenţa H_2O_2. **Triiodotironina** (T_3) se sintetizează, probabil, printr-o reacţie de condensare a MIT şi DIT, în prezenţa **peroxidazei** şi a H_2O_2, sau prin deiodarea T_4 sub acţiunea enzimei **5'-deiodaza** (fig. 219).

Tiroglobulina este o glicoproteină sintetizată la nivelul epiteliului folicular şi depozitată îndeosebi în lumenul foliculului, unde reprezintă principalul constituent al coloidului folicular. Numai circa 3% din greutatea moleculei tiroglobulinei revin radicalilor de tirozină, din care circa 70% pot fi iodaţi.

Depozitarea şi secreţia hormonilor tiroidieni. Hormonii tiroidieni sînt depozitaţi în molecula tiroglobulinei din tiroidă pentru o perioadă de cîteva săptămîni. Circa 1% din hormonii depozitaţi în tiroidă sînt eliberaţi zilnic în circulaţia generală. Procesul este declanşat prin resorbţia coloidului de către celulele foliculului tiroidian printr-un proces de endocitoză (fig. 218). Are loc formarea unei picături de coloid intracelular, care va fi digerată prin enzime proteolitice (catepsine), eliberate de lizozomi. Endocitoza şi activitatea proteazei sînt controlate de TSH. Prin proteoliză se desprind T_4 şi T_3, care pătrund în sînge sau în sistemul limfatic; raportul hormonilor desprinşi de pe tiroglobulină este de circa 20:1 (T_4:T_3).

Iodotirozinele (MID şi DIT), desprinse prin proteoliză, sînt deiodate sub acţiunea **deiodazei** microzomale, iar iodul eliberat va fi reciclat de glandă în vederea sintezei de novo a hormonilor sau va fi eliminat din glandă (fig. 218).

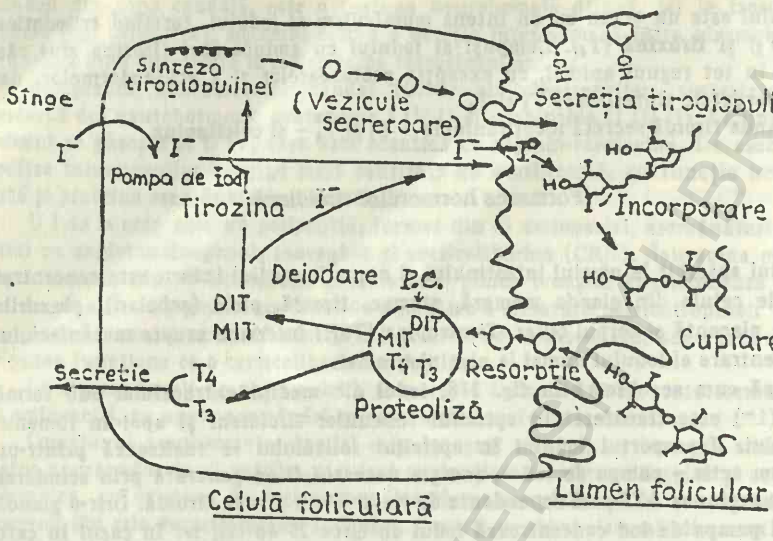


Fig. 218. Biosinteza și secreția hormonilor tiroidieni. MIT — monoiodotirozina; DIT — diiodotirozina; P. C. — picături de coloid

Transportul hormonilor tiroidieni prin sînge

Cum s-a arătat mai sus, hormonii tiroidieni circulă mai ales sub formă de T_4, dar și de T_3. Ambii hormoni sînt transportați în cea mai mare parte de proteinele plasmatice: circa 70% fixați de **globulina transportoare de tiroxină**, circa 20% legați de **prealbumină** și restul legați de o **albumină**. Afinitatea globulinei pentru T_4 este de circă 3 ori mai mare decît pentru T_3. Doar circa 0,04% din T_4 și 0,4% din T_3 se găsesc în stare liberă, putînd acționa asupra țesuturilor. Proteinele transportoare reprezintă un rezervor de hormoni circulanți, menținînd concentrația hormonilor din plasmă în formă liberă, și evită pierderile hormonilor pe cale renală, datorită incapacității sale de a se filtra la nivelul corpusculului renal Malpighi.

La nivelul țesuturilor, iodul este îndepărtat din molecula T_4, ori din poziția a cincea a inelului intern, sub acțiunea enzimei 5′**deiodazei**, după care rezultă T_3, sau din inelul extern, prin intermediul 5′-**deiodazei**, din care rezultă **revers-triiodotironină** (rT_3), care este inactivă. Există păreri, după care unica formă activă a hormonilor tiroidieni ar fi reprezentată de T_3, iar T_4 ar îndeplini numai un rol de **prohormon**. După cum se observă din fig. 219, cantitatea de T_3, formată la nivelul țesuturilor din T_4, depinde de activitatea enzimei 5′-deiodazei microzomale din ficat și rinichi. Unele boli catabolice, inanița, sarcina, glucocorticoizii inhibă activitatea acestei enzime, reducînd producerea de T_3 în favoarea creșterii rT_3 (fig. 219).

În afara deiodării, T_4 și T_3 mai pot fi inactivați și prin alte căi de importanță mai redusă: dezaminare oxidativă în derivații lor acetici cu oarecare activitate biologică; conjugare fenolică în derivați glucuronici, care sînt eliminați prin bilă

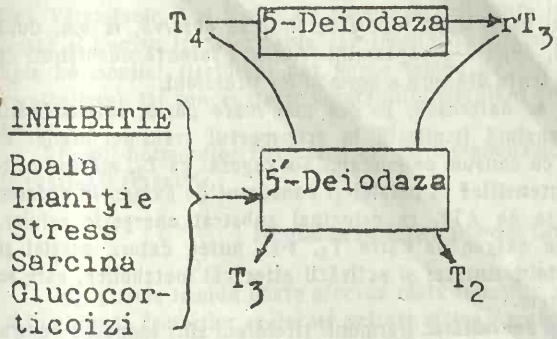


Fig. 219. Metabolismul periferic al hormonilor tiroidieni. rT_3 — revers-triiodotironina

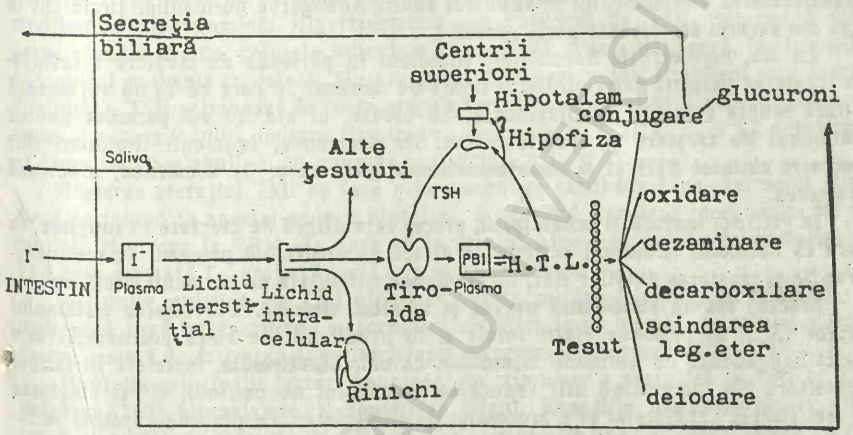


Fig. 220. Schema metabolismului iodului. HTL — hormoni tiroidieni liberi. PBI — proteine fixatoare de hormoni

în intestin; decarboxilarea tiroxinei sau clivarea legăturii eter (fig. 220).

Datorită legării de proteine, timpul de înjumătăţire al T_4 este de 6,5 zile, iar al T_3 de 1,3 zile. După administrarea unei singure doze mari de T_4, se pot observa efecte metabolice după circa 2–3 zile, iar efectul maxim apare după 10 zile; în cazul T_3, efectul metabolic decelabil apare după 12–14 ore, iar efectul maxim se instalează în 2–3 zile.

Rolul hormonilor tiroidieni

Efectul calorigen. La homeoterme, principalul efect al hormonilor tiroidieni constă în intensificarea consumului de oxigen şi a termogenezei în majoritatea ţesuturilor corporale, cu excepţia creierului, retinei, splinei, gonadelor şi a adenohipofizei. La poikilotermele adulte, nu se observă acest efect. T_4, prin intermediul T_3, poate intensifica metabolismul bazal cu 60–100%. Pe această proprietate se utiliza determinarea metabolismului bazal, ca test al stării funcţionale a tiroidei.

Scăderea metabolismului bazal după hipofizectomie se observă, la om, după 40–60 de zile, iar la şobolan, după 2–3 săptămîni. Această latenţă neobişnuit de mare se datorează dispariţiei lente din corp a hormonilor tiroidieni.

Efectul calorigen al T_3 se datorează, în cea mai mare parte, intensificării **sintezei Na^+/K^+ ATP-azei,** enzimă implicată în transportul transmembranar al Na^+ şi K^+, care se realizează cu consum de energie. S-a sugerat că T_3, mărind activitatea enzimei respective, intensifică în paralel şi consumul de oxigen în vederea formării şi utilizării crescute de ATP, ca principal substrat energetic celular. Intensificarea consumului de oxigen de către T_3, s-ar putea datora parţial şi efectului de stimulare a proteinosintezei şi activării altor căi metabolice, care se desfăşoară cu consum de energie.

Efectul asupra creşterii şi dezvoltării. Hormonii tiroidieni sînt esenţiali pentru creşterea şi dezvoltarea normală. La broască, lipsa hormonilor tiroidieni împiedică transformarea mormolocului în animalul adult. Adăugarea hormonilor tiroidieni în apa din acvariu accelerează acest proces.

La om, hiposecreţia hormonilor tiroidieni în perioada de creştere încetineşte creşterea oaselor, determinînd o formă de **nanism.** Se pare că T_3 nu acţionează direct asupra celulelor cartilaginoase sau osoase, ci are un **rol permisiv** pentru hormonul de creştere şi somatomedine. De asemenea, hormonii tiroidieni sînt **necesari sintezei STH** şi a **somatomedinelor,** prin care, de asemenea, afectează creşterea.

În privinţa **maturării scheletului,** proces care diferă de creştere în lungime, se pare că hormonii tiroidieni acţionează direct, intensificînd procesul de maturare. Erupţia şi creşterea dinţilor sînt, de asemenea, stimulate de hormonii tiroidieni.

Efectul asupra sistemului nervos şi al altor sisteme. Dezvoltarea sistemului nervos (SN), în perioada vieţii fetale şi în primii ani de viaţă postnatală, este strict dependentă de hormonii tiroidieni. La om, **hipotiroidia,** instalată în timpul dezvoltării SN, determină atît reducerea numărului de neuroni, cît şi creşterea şi ramificarea dendritelor şi a proceselor de mielinizare. Pe plan neuropsihic se instalează fenomenul de întîrziere mentală de diferite grade, adeseori pînă la stadiul de **cretinism** ireversibil, chiar şi după administrarea ulterioară a unor doze mari de hormoni tiroidieni. În **hipertiroidism** apare creşterea excitabilităţii, emotivităţii, ideaţie şi învăţare, hiperreflexie cu scurtarea perioadei de latenţă, tremor şi insomnii.

Multe simptome ale hipertiroidienilor seamănă cu o intensificare a activităţii SN simpatic. S-a constatat că hormonii tiroidieni **cresc numărul receptorilor β-adrenergici,** încît multe simptome ale hipertiroidismului reflectă intensificarea activităţii β-adrenergice. În hipertiroidism apare tahicardia, creşterea debitului cardiac, în timp ce forţa de contracţie a inimii scade progresiv, ca urmare a catabolismului proteic exagerat, ducînd la insuficienţa cardiacă în tirotoxicoză.

La nivelul tubului digestiv, se intensifică motilitatea intestinală şi binecunoscuta diaree a hipertiroidienilor.

În **hipotiroidism,** prin scăderea numărului de receptori β-adrenergici, **predomină efectul receptorilor α-adrenergici,** care determină vasoconstricţia periferică şi creşterea presiunii sangvine. În hipotiroidism apare hipomobilitatea colonului, acompaniată de constipaţie.

Atît în hipo-, cît şi în hipertiroidism, se produce slăbirea musculară; în ultimul caz s-ar putea datora catabolismului crescut al proteinelor.

Datorită stimulării proceselor metabolice, hormonii tiroidieni **măresc necesarul de vitamine** hidrosolubile (tiamina, riboflavina, ciancobalamina, acidul ascor-

bic). Vitaminele D şi E sînt de asemenea deficiente la hipertiroidieni. T_4 este necesară şi pentru transformarea carotenului în vitamina A, la nivelul ficatului. În lipsa hormonilor tiroidieni pot apare semne de hipovitaminoză A (hemeralopie, xeroftalmie), iar concentraţia carotenului circulant creşte, putînd colora în galben pielea.

Efectul hormonilor tiroidieni asupra metabolismelor intermediare va fi expus în capitolul respectiv.

Reglarea funcţiei glandei tiroide

Deşi glanda tiroidă poate efectua toate funcţiile, cu care a fost dotată genetic, şi în absenţa factorilor reglatori extratiroidieni, activitatea proprie este prea lentă pentru a satisface necesităţile variabile, în hormoni tiroidieni, ale organismului. Reglatorul de bază al tiroidei este **tirotropina** adenohipofizară, controlată de **tiroliberina** hipotalamică. Hipofizectomia sau deficitul de TSH, determină scăderea glandei tiroide, celulele foliculare se subţiază şi se aplatizează, iar lumenul foliculului se umple cu coloid. Sinteza şi secreţia hormonilor tiroidieni este foarte diminuată. TSH acţionează în toate etapele formării hormonilor tiroidieni: iodocaptarea, oxidarea iodului, iodarea tirozinei cu formarea MIT, DIT, T_3 şi T_4; accelerează hidroliza tiroglobulinei cu punerea în libertate a T_4 şi T_3.

Reglarea secreţiei TSH se face prin mecanism feedback lung, hormonii tiroidieni acţionînd în special asupra hipofizei, diminuînd numărul receptorilor de pe celulele tirotrope la TRH. Se pare că la nivelul hipofizei, inhibarea secreţiei de TSH este datorată T_3, produsă local prin monodeiodarea T_4.

Acţiunile multiple ale TSH hipofizar asupra celulelor foliculului tiroidian, se realizează după interacţiunea cu receptori specifici de pe membrana celulelor tiroidiene, urmată de activarea adenilatciclazei şi formarea consecutivă de AMP_c.

Unul din principalii factori neurogeni de stimulare a secreţiei de TSH cu participarea TRH hipotalamic, îl constituie **frigul. Reacţiile psihoemoţionale** afectează de asemenea secreţia de TRH şi TSH. Dispariţia acestor reacţii după secţionarea tijei hipofizice demonstrează că atît frigul, cît şi reacţiile emoţionale acţionează asupra hipofizei prin intermediul hipotalamusului.

La hipertiroidieni, secreţia de T_4 şi T_3 este activată de LATS (long acting thyroid stimulator). LATS este o imunoglobulină secretată de limfocite, reprezentînd un anticorp pentru receptorii TSH. În hipertiroidism, concentraţia plasmatică a TSH este, de regulă, foarte diminuată, dar glanda tiroidă arată toate semnele hipertiroidismului. În acest caz, rolul TSH este suplinit de LATS, care declanşează toate reacţiile pe care le controlează şi TSH.

Mecanismul de autoreglare prin concentraţia I. În prezenţa unor concentraţii mari de iod tiroidian, diminuează organificarea (combinarea cu tirozina) iodului (I), fapt ce determină diminuarea secreţiei de hormoni tiroidieni. La eutiroidieni (tiroida normală) ingerarea unor doze mari de iod nu va afecta funcţia tiroidei, deoarece prezenţa dozelor mari de iod tiroidian inhibă activitatea pompei de iod, prin care se va diminua pătrunderea în continuare a I în tiroidă. În acest caz se recomandă folosirea dozelor mari de I normal, în vederea evitării pătrunderii I radioactiv, apărut în urma unor catastrofe nucleare. La persoane cu tiroida anormală, mecanismul autoreglator s-ar putea să nu se instaleze. Dacă nu se produce o diminuare a organificării iodului, dozele mari de iod determină hipertiroidism.

Dacă procesul de organificare a iodului este inhibat, iar transportul de iod nu este diminuat corespunzător, dozele mari de iod determină hipotiroidism. De asemenea, dozele mari de iod inhibă desprinderea hormonilor tiroidieni de pe tiroglobulină.

Printr-un mecanism similar periferic, sărurile de litiu inhibă, ca şi dozele mari de iod, sinteza şi secreţia hormonilor tiroidieni. **Adrenalina** stimulează secreţia T_4 şi T_3 prin activarea receptorilor beta-adrenergici. **Stresul puternic** inhibă secreţia hormonilor T_4, T_3.

PARATHORMONUL

Parathormonul (PTH) este un peptid sintetizat în celulele principale ale glandelor paratiroide. Aceste glande lipsesc doar la peşti şi au apărut la animalele terestre, pentru a menţine şi mobiliza rezervele de Ca^{++}.

Ca şi toţi hormonii peptidici, PTH este sintetizat dintr-o moleculă precursoare mare, **preproparathormon,** format din 115 aminoacizi. Hormonul activ este format din 84 aminoacizi, dar toate efectele sale sînt determinate de secvenţa primelor 34 aminoacizi. Există unele diferenţe în secvenţa aminoacizilor din PTH de la om, bou sau porc, care dau reacţii imunologice, ceea ce îngreuiază dozările radioimunologice ale neuronului uman.

Efecte biologice. Osul şi rinichiul sînt principalii receptori. **La nivelul oaselor,** PTH determină activarea resorbţiei calciului şi a fosfaţilor în două faze: rapidă şi lentă. În faza rapidă, PTH activează pompa de calciu de pe membranele osteocitelor, producînd permeabilizarea şi deplasarea rapidă a sărurilor de calciu din fluidul canalicular osos în osteocit şi de aici spre lichidul extracelular de partea opusă. În această fază nu se realizează resorbţia fosfaţilor sau degradarea matricei osoase.

Cea de a doua fază are la bază stimularea osteoclastelor şi demineralizarea propriu-zisă a oaselor. Se pare că receptori pentru PTH există numai la nivelul osteocitelor şi al osteoblastelor. PTH intensifică proliferarea osteoblastelor din celulele precursoare. Folosit în doze mari, PTH face ca osteoblastele mature să nu secrete material osos, ci să intensifice secreţia **prostaglandinelor,** care duc la **activarea osteoclastelor.** Sub acţiunea osteoclastelor se produce hidroliza matricei organice osoase de către **colagenază** şi **enzimele lizozomale,** urmată de eliberarea şi transferul atît al calciului, cît şi al fosfatului în lichidele extracelulare. Concomitent, PTH măreşte fosfataza acidă şi producerea de acid lactic, favorizînd procesul de resorbţie şi demineralizare osoasă. Temporar, se inhibă osteogeneza, evitîndu-se reîncorporarea imediată în os a calciului eliberat.

La nivelul rinichiului, PTH **intensifică resorbţia** Ca^{++} şi Mg^{++} în tubii distali şi **inhibă resorbţia fosfatului şi bicarbonaţilor** în tubul contort proximal.

În cazul dat PTH activizează o enzimă, ce catalizează transformarea vitaminei D în **hormonul vitamina D.** Acest hormon intensifică absorbţia calciului la nivelul intestinului. Deci, resorbţia intestinală a calciului reflectă, pe această cale ocolită, activitatea paratiroidiană, fiind scăzută în hipoparatiroidism şi crescută în hiperparatiroidism.

Reglarea secreţiei de PTH este controlată de nivelul calciului din sînge: creşterea calcemiei inhibă secreţia de PTH, iar scăderea calcemiei intensifică secreţia de PTH. Deşi concentraţia fosfaţilor plasmatici este afectată de PTH, aceştia nu exercită un efect reglator asupra secreţiei PTH.

Calcitonina (CT), un hormon descoperit relativ recent (Coop, '62), este un polipeptid, format din 32 aminoacizi, secretat de glandele ultimobranhiale (fig. 221). Aceste glande se află individualizate nu numai la vertebratele branhiate. Se dezvoltă din ţesutul ultimei pungi branhiale, din celulele provenite din crestele ganglionare. La majoritatea mamiferelor, inclusiv la om, aceste celule sînt înglobate în tiroidă, paratiroidă şi timus, formînd **celulele parafoliculare sau celulele C.**

Calcitoninele izolate de la diferite animale diferă între ele. CT de somon, care are în comun cu CT umană doar 29 aminoacizi, este de 30 de ori mai activă la om decît CT umană.

Efecte biologice. Efectele principale ale CT se exercită asupra oaselor şi rinichilor. La nivelul osului, CT inhibă proliferarea osteoclastelor şi reduce activitatea osteolitică a osteoclastelor. Prin aceasta, resorbţia osoasă este diminuată. Efectul hipocalcemic al CT se realizează şi prin intensificarea transportului calciului din citosol în mitocondrii, reticul sarcoplasmic, microzomi. CT diminuează activitatea Ca–Mg – ATP-azei din plasmalemă, diminuînd efluxul Ca^{++}.

Tubii proximali ai nefronilor prezintă de asemenea receptori pentru CT. Prin intermediul lor, CT intensifică excreţia Ca^{++} şi fosfaţilor, prin inhibarea reabsorbţiei lor.

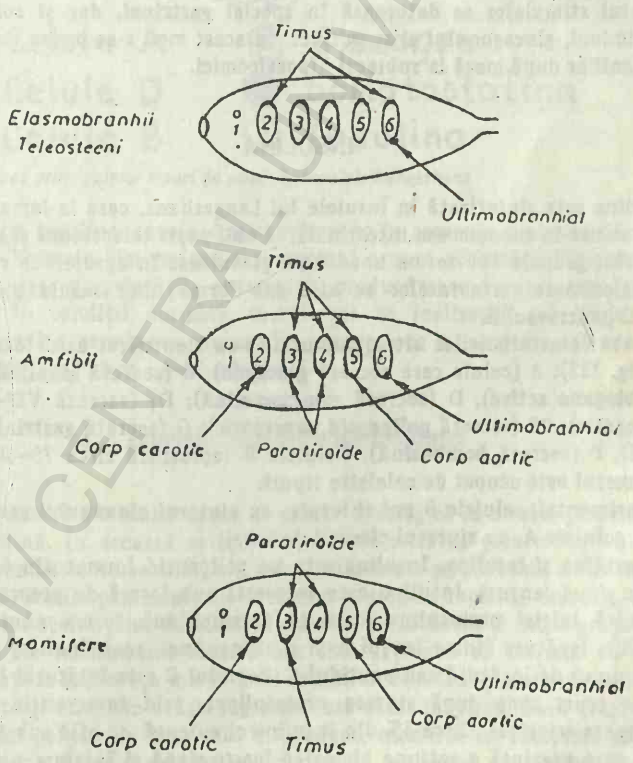


Fig. 221. Derivaţiile glandulare din pungile branhiale

La nivelul **tubului digestiv,** CT conservă calciul. Se pare că acest efect se datorează acțiunii inhibitorii a CT asupra secrețiilor tubului digestiv (sucului gastric și pancreatic), prin care se prelungește durata digestiei. Deși acest proces diminuează rata absorbției Ca^{++} pe unitatea de timp, el determină o absorbție mai completă a calciului din chimul intestinal. Acest proces este intensificat și prin amplificarea sintezei hormonului vitamina D de către CT.

Receptori pentru CT posedă și diverse zone ale **SNC și hipofiza** umană. S-ar putea ca efectul analgezic al CT, administrată în doze farmacologice, să fie mediat de receptorii CT de pe membranele neuronale.

Corpusculii lui Stannius de la teleosteeni sînt asemănători cu glandele paratiroide. Ele secretă un hormon, **paratina,** asemănător cu PTH. La pești, acest hormon, determină **hipocalcemie.**

La pești rolul CT nu este cunoscut. Se pare că nu intervine în osteogeneză, deoarece CT este prezentă și la peștii cartilaginoși, iar la cei osoși, oasele apar în ontogenie mai repede decît glandele ultimobranhiale. S-ar putea ca rolul inițial al CT să fi fost de a îndepărta excesul de calciu din membranele celulare ale organismelor de apă sărată.

Reglarea secreției. Celulele parafoliculare răspund direct concentrației calciului ionic din plasmă. Creșterea calcemiei stimulează secreția CT.

Concentrația plasmatică a CT se mărește după ingestia alimentelor. În acest caz, efectul stimulator se datorează în special **gastrinei,** dar și colecistochininpancreoziminei, glucagonului și secretinei. În acest mod s-ar putea explica declanșarea **tetaniilor** după masă la subiecți hipocalcemici.

INSULINA

Insulina este sintetizată în insulele lui Langerhans, care la larvele de Lampetra sînt incluse în submucoasa intestinală; la unii pești teleosteeni și unele reptile, insulele sînt grupate sub forma unor mase globuloase în apropierea vezicii biliare, iar la majoritatea vertebratelor se află sub forma unor insule printre țesutul exocrin al pancreasului.

Pe baza caracteristicilor ultrastructurale s-au identificat următoarele tipuri de celule (fig. 222): A (celule care secretă **glucagon**); B (secretă **insulină**); C (secretă **peptide biogene active**); D (secretă **somatostatină**); D_1 (secretă **VIP**-peptid intestinal vasoactiv); PP (secretă **polipeptid pancreatic**); G (secretă **gastrină**); S (secretă **secretină**), P (secretă **bombezină**). Celulele B reprezintă circa 75–80%; A – circa 15%, iar restul este ocupat de celelalte tipuri.

Experimental, celulele B pot fi lezate cu ajutorul **aloxanului** sau **streptozotocinei,** iar celulele A, cu ajutorul clorurii de cobalt.

Proinsulina și insulina. Insulina este un polipeptid format din 51 aminoacizi, dispuși în două lanțuri. Insulina este secretată sub formă de **preproinsulină,** din care rezultă inițial **proinsulina,** care se prezintă sub forma unui singur lanț polipeptidic, legătura dintre lanțul A și B al insulinei, realizîndu-se prin intermediul peptidului de legătură sau **peptidul C.** Peptidul C este înlăturat la nivel intracelular la scurt timp după sinteza proinsulinei, prin intervenția unei enzime asemănătoare tripsinei. Circa 5% din insulina circulantă se află sub formă de proinsulină, care prezintă o acțiune biologică foarte slabă și în afara pancreasului se pare că nu poate fi convertită în insulină.

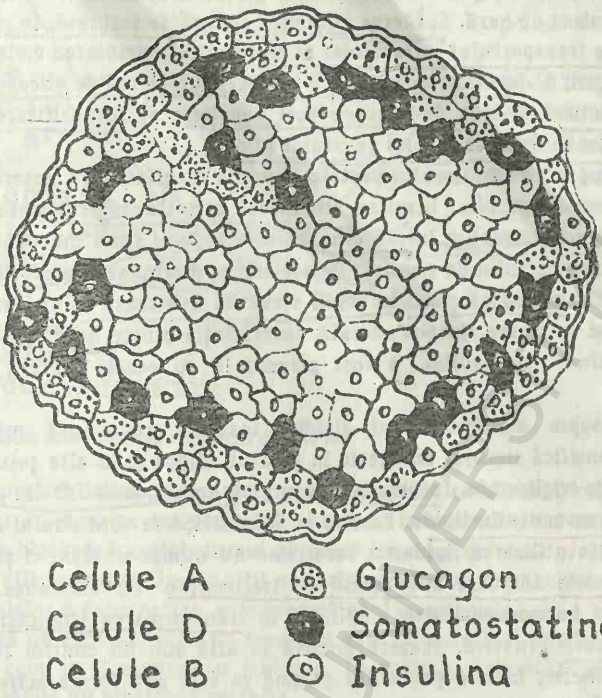


Fig. 222. Aranjarea principalelor tipuri de celule în insulele Langerhans

Compoziţia insulinei prezintă mici diferenţe în secvenţa aminoacizilor la diferite specii de animale, dar nu are repercusiuni asupra activităţii biologice. Singurul risc alcătuiesc proprietăţile antigenice, producătoare de anticorpi inactivanţi ai insulinei. În condiţii normale, inactivarea se realizează sub acţiunea unei **insulinaze** hepatice, renale sau musculare, care reduce la jumătate activitatea insulinei circulante după circa 10–15 minute.

Efectele fiziologice ale insulinei

Insulina exercită o multitudine de efecte fiziologice la nivelul ţesuturilor sensibile la insulină. În această categorie intră majoritatea ţesuturilor cu excepţia creierului, gonadelor, hematiilor, mucoasei intestinale şi, probabil, a rinichiului.

Unul din rolurile principale ale insulinei constă în reglarea captării, depozitării şi eliberării substanţelor circulante: glucoza, aminoacizii şi acizii graşi. Efectele intracelulare ale hormonului rezultă din interacţiunea sa iniţială cu receptori specifici situaţi la suprafaţa membranei celulare. Numărul şi activitatea receptorilor sînt reglate şi unul din aceşti reglatori este chiar insulina. Dacă creşte concentraţia insulinei pentru un timp mai îndelungat, numărul de receptori scade. Este fenomenul denumit **down regulation** sinonim cu termenul de „reglare reductivă".

Acţiunea insulinei asupra metabolismului glucidic. Insulina constituie hormonul hipoglicemiant de bază. Scăderea glicemiei, indusă de insulină, se realizează prin: 1) creşterea transportului intracelular al glucozei; 2) stimularea metabolizării glucozei în ţesuturi; 3) favorizarea depunerii glucozei sub formă de glicogen; 4) inhibarea glicogenolizei şi 5) a neoglucogenezei hepatice; 6) intensificarea transformării glucidelor în lipide la nivelul ţesutului adipos.

Acţiunea asupra metabolismului proteic. Insulina manifestă un puternic efect asupra metabolismului proteic. Insulina stimulează atît transportul aminoacizilor în celulă, cît şi încorporarea lor în proteine, ambele acţiuni fiind independente de efectele asupra transportului de glucoză. De asemenea, diminuează proteoliza hepatică şi musculară. Oprirea creşterii la copiii diabetici ilustrează rolul insulinei în proteinosinteză şi creşterea stato-ponderală. Interrelaţia dintre hormonul de creştere, somatomedinele şi insulina a fost prezentată cu ocazia tratării somatotropinei.

Acţiunea asupra metabolismului lipidic. Insulina reprezintă principalul hormon care intensifică stocajul energetic în ţesutul adipos şi în alte ţesuturi. Ea creşte formarea de trigliceride. În prezenţa insulinei, aproximativ 1/3 din glucidele alimentare sînt convertite în lipide. Paralel cu intensificarea consumului de glucide, insulina reduce utilizarea lipidelor, favorizînd nu numai sinteza, ci şi depozitarea lor în celulele adipoase sub formă de trigliceride. De asemenea, inhibă activitatea **lipazei hormonosenzitive**, implicată în transformarea trigliceridelor în acizi graşi şi glicerol. In vivo, această enzimă se află sub un control tonic din partea catecolaminelor, încît o parte din enzimă se află sub formă activă. Insulina contracarează acest efect, inhibînd conversia lipazei b inactive, în lipaza a activă.

În absenţa insulinei şi a metabolizării normale a glucozei, se intensifică consumul lipidelor, ca urmare a dezinhibării lipazei respective. La nivelul ficatului, acizii graşi liberi sînt oxidaţi şi transformaţi în corpi cetonici, acidul beta-hidroxibutiric şi acetoacetic, rămîn în cantităţi crescute în sîngele diabeticilor.

Alte efecte ale insulinei. Insulina accelerează transportul intracelular al K^+, unor medicamente şi altor molecule mici. Tratamentele cu insulină pot cauza hipopotasemii, care pot fi uneori fatale. De asemenea, insulina creşte concentraţia Ca^{++} din citosol, care prin intermediul calmodulinei, poate modifica diverse funcţii.

Reglarea secreţiei insulinei

Faptul că un pancreas transplantat chirurgical, deci denervat, este capabil să menţină glicemia normală, confirmă că secreţia insulinei este reglată pe cale umorală.

Excitantul fiziologic de bază al secreţiei insulinei e reprezentat de glucoza sangvină: creşterea glicemiei intensifică secreţia. Se pare că glucoza acţionează în acest proces prin 2 mecanisme: **direct**, prin activarea **glucoreceptorilor** cu care

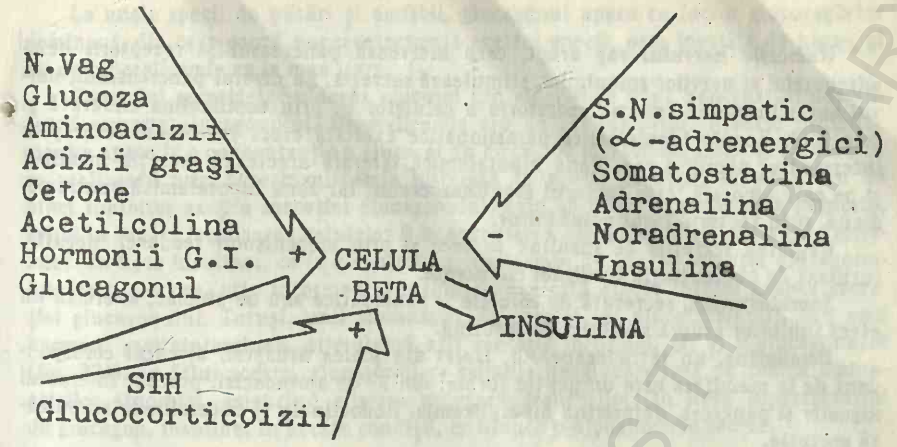


Fig. 223. Reglarea neuroumorală a secreției de insulină

sînt prevăzute celulele B și **indirect**, prin produșii de catabolism, rezultați la nivelul celulelor B, în urma metabolizării glucozei. Într-adevăr, s-a constatat că unii factori care blochează metabolismul glucozei (mannoheptuloza și 2-deoxiglucoza), inhibă secreția insulinei. În condiții normale, gradul de metabolizare a glucozei la nivelul celulelor B pancreatice, este proporțional cu glicemia.

În afară de glucoză, secreția insulinei este stimulată și de alte glucide metabolizabile, cum ar fi manoza și fructoza. În schimb, galactoza sau alte glucide nemetabolizabile nu afectează secreția.

O serie de alte substanțe pot modifica secreția insulinei. În cadrul acestora intră unii **aminoacizi**, în special arginină, lizina și leucina.

A fost stabilit că și unii produși ai metabolismului lipidic pot stimula secreția insulinei. Aici intră **corpii cetonici** și **acizii grași neesterificați**, cînd se află în concentrație mărită. Deci, produșii tuturor principiilor alimentare intensifică secreția insulinei.

Administrarea glucozei per os induce o secreție mai mare de insulină, comparativ cu administrarea aceleiași doze i. v. Aceasta sugerează intervenția unor **hormoni intestinali și gastrici**, eliberați în timpul digestiei, asupra secreției de insulină. Dintre hormonii enterici, efect stimulator de bază revine **peptidului inhibitor gastric (GIP)**, dar efect insulinosecretor manifestă în mai mică măsură și **secretina, gastrina, enteroglucagonul** și **colecistochinin-pancreozimina** (fig. 223).

O serie de alți factori influențează secreția insulinei. Unii din aceștia acționează indirect, prin mărirea rezistenței țesuturilor la insulină, prin care se diminuează consumul de glucoză. Hiperglicemia, apărută în acest caz, intensifică secreția de insulină. În acest mod se pare că acționează **glucocorticoizii, lactogenul placentar** și **STH**.

Hormonii tropi adenohipofizari se pare că intensifică secreția de insulină. **Catecolaminele** și **SN simpatic** manifestă un efect mixt asupra secreției de insulină. Prin intermediul **β-receptorilor** au efect stimulator, iar prin receptorii **α-adrenergici** inhibă secreția.

Ramurile **nervului vag** drept, care inervează pancreasul şi receptorii beta-adrenergici ai nervilor splanhnici, stimulează secreţia. La nivelul pancreasului, nervul vag stimulează funcţia secretorie a celulelor B, prin **acetilcolina** eliberată şi prin **VIP. Zonele hipotalamice** parasimpatice exercită efect insulinosecretor prin intermediul nervului vag. Zona hipotalamică laterală afectează secreţia insulinei şi pe cale umorală, prin **factorul insulinosecretor**, iar zona hipotalamică ventromediană, prin **factorul insulinoinhibitor.**

Reglarea secreţiei de insulină se face şi prin mecanismul feedback negativ, furnizat de **concentraţia insulinei circulante.**

Somatostatina, secretată de celulele D pancreatice sau de stomac, exercită un efect inhibitor asupra secreţiei de insulină.

Bombezina, un tetradecapeptid, izolat din pielea broaştei, al cărui corespondent de la mamifere este un peptid format din 27 de aminoacizi, prezent în tractul digestiv şi pancreas, **determină hiperglicemie. Endorfinele** şi **encefalinele** stimulează secreţia.

Stimularea excesivă a pancreasului endocrin prin factorii de natură nervoasă sau umorală, poate determina epuizarea celulelor B şi determină instalarea **diabetului zaharat.** Diabetul se caracterizează, printre altele, prin hiperglicemie, cetoacidoză, glucozurie, poliurie, polidipsie, polifagie şi scăderea greutăţii corporale.

GLUCAGONUL

Glucagonul este un polipeptid format din 29 aminoacizi, legaţi între ei sub forma unui lanţ. Se pare că structura lui chimică este identică la toate mamiferele studiate. Este produs în celulele A din insulele Langerhans şi celulele A din mucoasa gastrică şi duodenală.

Din punct de vedere filogenetic, glucagonul se consideră un hormon apărut mai recent, comparativ cu insulina, deoarece insulina şi proinsulina a fost evidenţiată şi la animale nevertebrate, în timp ce glucagonul şi celulele A lipsesc la ciclostomi.

Efectele fiziologice

Este un hormon **hiperglicemiant.** Acest efect se exercită la nivelul ficatului prin 1) intensificarea glicogenolizei şi 2) intensificarea neoglucogenezei din aminoacizi. Ca urmare a intensificării catabolismului aminoacizilor, glucagonul intensifică formarea ureei **(ureogeneza).** La nivelul muscular, glicogenul nu este afectat. De asemenea, nu afectează consumul metabolic al glucozei.

Glucagonul **stimulează lipoliza şi cetogeneza.**

Glucagonul **stimulează secreţia de insulină**, din care cauză efectul lipolitic, la mamifere, este mascat, dar foarte evident la păsări.

Doze mari de glucagon măresc forţa de contracţie a inimii **(efect inotrop pozitiv).**

Glucagonul stimulează secreţia de **STH** şi **somatostatină** pancreatică. De asemenea, stimulează **secreţia de calcitonină**, fapt ce ar explica efectul hipocalcemic, apărut după administrarea sa. Concentraţia lui din plasmă creşte în timpul inanităţiei şi a hipoglicemiei. În aceste condiţii, prin glicogenoliza şi neoglucogeneza hepatică, glucagonul susţine producţia hepatică de glucoză.

La unele specii de păsări şi amfibii, glucagonul apare ca factor glucoreglator dominant, din care cauză pancreatectomia acestor specii, este însoţită de hipo-, şi nu de hiperglicemie ca la mamifere.

Controlul secreţiei. Scăderea glucozei din sîngele ce irigă pancreasul, declanşează secreţia glucagonului. Hiperglicemia are un rol inhibitor. Efectul inhibitor maxim apare la o concentraţie a glucozei de circa 200 mg/100 ml sînge şi se pare că se realizează prin hiperinsulinemia instalată în aceste condiţii; insulina are un efect inhibitor asupra secreţiei glucagonului, care se poate exercita atît paracrin, avînd în vedere localizarea celulelor B în apropierea celulelor A, cît şi pe cale sistemică. În lipsa insulinei, ca la diabetici, hiperglicemia nu inhibă secreţia glucagonului. Deci, glucoza, prin intermediul insulinei, exercită efecte inverse asupra secreţiei glucagonului. Totuşi, unii aminoacizi, în special cei glucoformatori, sau unii hormoni gastrointestinali, stimulează atît secreţia insulinei, cît şi a glucagonului (fig. 224). În felul acesta, glucagonul va stimula neoglucogeneza pe seama aminoacizilor absorbiţi, asigurînd glucoza necesară ţesuturilor; în lipsa hipersecreţiei de glucagon, insulina, în aceste condiţii, ar induce o hipoglicemie severă.

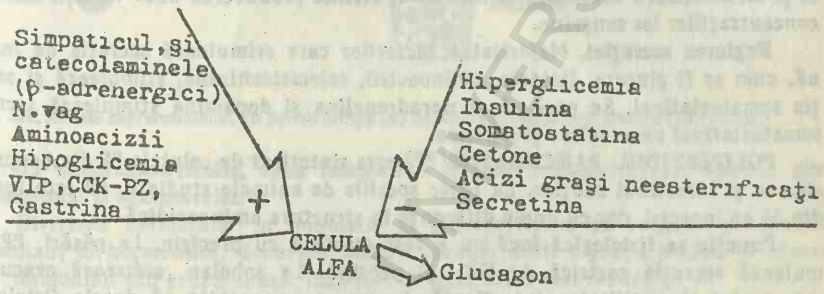


Fig. 224. Reglarea secreţiei glucagonului. VIP-peptid intestinal vasoactiv; CCK-PZ-colecistochinin-pancreozimina

Acizii graşi liberi, somatostatina pancreatică **şi secretina,** inhibă secreţia de glucagon.

În condiţii de solicitare, apare o hipersecreţie de glucagon, prin activarea **simpaticului** şi hipersecreţia **catecolaminelor** medulosuprarenalei (fig. 224). Aceste efecte sînt mediate prin receptorii beta-adrenergici; stimularea receptorilor alfa inhibă secreţia.

Ca şi în cazul insulinei, **nervul vag** stimulează secreţia glucagonului.

ALŢI HORMONI PANCREATICI

SOMATOSTATINA este sintetizată în celulele D pancreatice şi ale tractului digestiv (stomac, intestin). Ca şi somatostatina hipotalamică, somatostatina pancreatică şi splanhnică există sub 2 forme: somatostatina 14 şi respectiv 28 de aminoacizi, ambele forme fiind active.

Funcţiile. În afara funcţiei de inhibitor al secreţiei de STH, somatostatina pancreatică şi splanhnică inhibă secreţia insulinei, glucagonului, polipeptidului

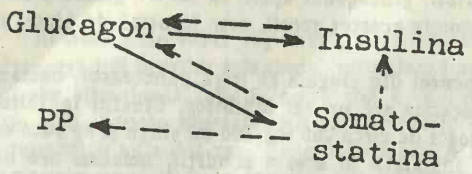


Fig. 225. Interrelaţiile hormonilor pancreatici. Linia continuă–stimulează; linia întreruptă–inhibă (Ganong)

pancreatic (fig. 225) şi a altor hormoni gastrointestinali. Influenţarea secreţiei principalilor hormoni pancreatici s-ar putea realiza atît paracrin (efect direct), cît şi prin descărcarea în capilare (efect endocrin). S-a constatat că între celulele A, B, D pancreatice există conexiuni laxe, care permit trecerea ionilor sau a altor molecule de la o celulă la alta, prin care s-ar putea realiza coordonarea funcţiilor secretorii ale celor 3 tipuri principale de celule.

Somatostatina diminuează motilitatea tubului digestiv şi a unor secreţii exocrine ale tubului digestiv, prin care poate diminua rata de absorbţie a nutrimentelor din lumenul tubului digestiv. Prin efectul exercitat asupra tubului digestiv şi a secreţiei de insulină, somatostatina realizează o coordonare între ratele absorbţiei şi metabolizării substanţelor nutritive, evitînd producerea unor variaţii mari ale concentraţiilor lor sangvine.

Reglarea secreţiei. Majoritatea factorilor care stimulează secreţia de insulină, cum ar fi glucoza, lipidele, aminoacizii, colecistochinina, stimulează şi secreţia somatostatinei. Se pare că şi noradrenalina şi dopamina stimulează secreţia somatostatinei pancreatice şi gastrice.

POLIPEPTIDUL PANCREATIC (PP) este sintetizat de celulele PP din pancreas, stomac şi intestinul subţire. La toate speciile de animale studiate, PP este format din 36 aminoacizi, dar cu unele diferenţe în structura aminoacidică.

Funcţia sa fiziologică încă nu a fost stabilită cu precizie. La păsări, PP stimulează secreţia gastrică de HCL şi pepsină. La şobolan, activează evacuarea stomacului şi motilitatea intestinală. La om, s-a constatat că dozele fiziologice inhibă secreţia sucului pancreatic şi excreţia biliară, deci, efecte inverse CCK. De asemenea, PP diminuează absorbţia principiilor alimentare.

Reglarea secreţiei. Ingestia proteinelor stimulează secreţia prin intermediul unor hormoni gastrointestinali eliberaţi (VIP, GIP, bombezina, secretina). Somatostatina şi infuzia venoasă de glucoză, inhibă secreţia PP. Nervul vag stimulează secreţia hormonului ca şi receptorii beta-adrenergici. Stimularea receptorilor alfa-adrenergici determină efecte inhibitoare.

HORMONII GLANDELOR SUPRARENALE (INTERRENALE)

Funcţia primară a rinichilor vertebratelor constă în reglarea compoziţiei ionice, iar glandele interrenale sau corticosuprarenale au apărut ca o necesitate a acestei reglări. Într-adevăr, la toate grupele de vertebrate, aceste glande sînt legate de menţinerea echilibrului electrolitic.

La vertebratele superioare şi în special la mamifere, glandele suprarenale conţin o porţiune medulară, situată central, şi una corticală, de origine mezodermică, situată periferic. Medulosuprarenalele sau celulele cromafine de la nevertebrate şi unele vertebrate inferioare, avînd strînse legături morfofuncţionale cu SN simpatic, au fost tratate la Sistemul nervos vegetativ.

La om, corticosuprarenala prezintă 3 zone morfologice, care secretă predominant cîte una din cele 3 grupe de hormoni (fig. 226): **zona glomerulară**, care

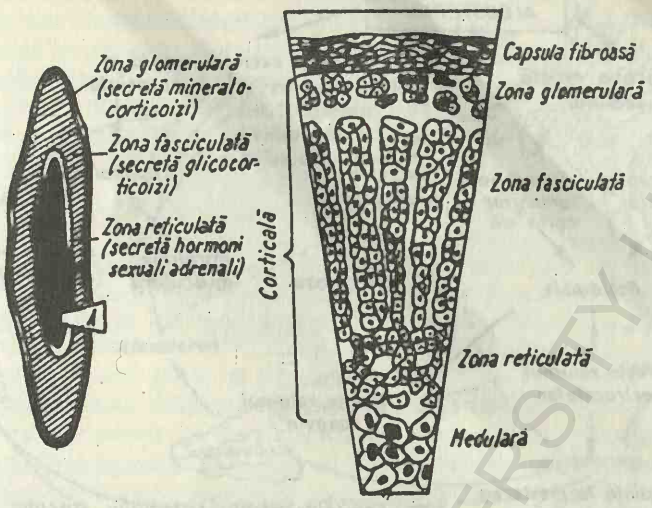


Fig. 226. Zonele suprarenalelor. În partea stîngă (A) se observă medulosuprarenala (Din Baciu)

secretă **mineralocorticoizi, zona fasciculată şi zona reticulată,** care secretă **glucocorticoizi şi sexosteroizi.**

Divizarea hormonilor în mineralo- şi glucocorticoizi se bazează pe efectul dominant al hormonilor, deoarece fiecare hormon dintr-o grupă posedă şi efecte ale hormonilor din grupa opusă, însă într-un grad mult mai redus.

Mineralocorticoizii

Cel mai activ mineralocorticoid este **aldosteronul,** care la om acoperă 95% din activitatea mineralocorticoidă, restul fiind acoperit de **deoxicorticosteron,** care posedă numai 3% din activitatea mineralocorticoidă a aldosteronului şi de **corticosteron,** care prezintă efecte predominant glucocorticoide. Acţiunile de bază ale mineralocorticoizilor sînt indicate în fig. 227, din care rezultă 2 efecte de bază: 1) creşterea reabsorbţiei Na^+ la nivelul tubilor contorţi distali şi colectori şi 2) creşterea excreţiei K^+. Aceste 2 efecte de bază determină o multitudine de efecte secundare ca: reabsorbţia crescută de cloruri, intensificarea eliminărilor H^+ prin schimb ionic tubular, alcaloza determinată de hipernatriemie; intensificarea reabsorbţiei apei la nivelul rinichiului ca urmare a creşterii osmolalităţii parenchimului renal, şi polidipsie, care duce la mărirea volumului lichidului extracelular şi a volemiei. Toate acestea putînd constitui o cauză a hipertensiunii. Aldosteronul intensifică excreţia renală şi intestinală a Mg^{++}.

Primele 2 efecte principale ale aldosteronului se pare că se datoresc **intensificării sintezei Na^+–K^+ ATP-azei** de la nivelul zonelor nefronului, supuse acţiunii aldosteronului.

Efectele aldosteronului de la nivelul renal, se reproduc şi la nivelul glandelor salivare, sudoripare, lacrimale şi din tractul digestiv.

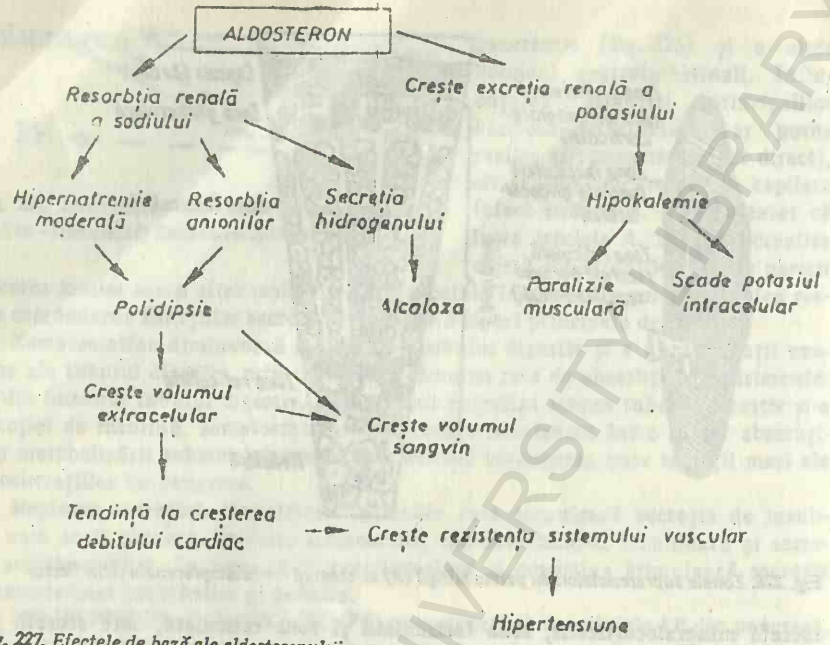


Fig. 227. Efectele de bază ale aldosteronului

Mineralocorticoizii reprezintă grupul cel mai important de hormoni corticosuprarenalieni. Animalele suprarenoprive pot supraviețui după administrarea de aldosteron sau prin tratament substitutiv cu NaCl 1%, administrat în apa de băut, deoarece în lipsa aldosteronului se pierd zilnic circa 20 g NaCl, adică 1/5 din cantitatea totală a organismului.

Circa 50% din aldosteronul în circulație se află combinat cu proteine (**transcortina**, o globulină hepatică cu o afinitate de circa 5 ori mai mare pentru glucocorticoizi comparativ cu aldosteronul și **albuminele**). Timpul de înjumătățire este de circa 20 minute. Inactivarea hormonului are loc la nivelul ficatului și rinichiului; circa 0,2% din aldosteron este excretat la nivelul rinichiului.

Reglarea secreției mineralocorticoizilor (aldosteronului)

Sinteza și secreția aldosteronului este dependentă, în primul rînd, de **sistemul renină-angiotensină.** Renina este o enzimă produsă de **aparatul juxtaglomerular** (vezi Aparatul excretor). Aceste celule funcționează ca niște **baroreceptori**, determinînd eliberarea reninei ca urmare a scăderii presiunii sangvine sau a volumului sangvin, și ca **osmoreceptori** de la nivelul **maculei densa**, care declanșează eliberarea reninei în urma modificării compoziției urinei de la nivelul maculei densa (scăderea Na^+). Aparatul juxtaglomerular prezintă o bogată inervație simpatică, care prin receptorii **beta-adrenergici** stimulează secreția reninei. Scăderea concentrației Na^+ plasmatic intensifică eliberarea reninei (fig. 228).

Renina acționează asupra angiotensinogenului plasmatic, un decapeptid produs de ficat, din care, printr-o succesiune de reacții se ajunge la **angiotensina II**

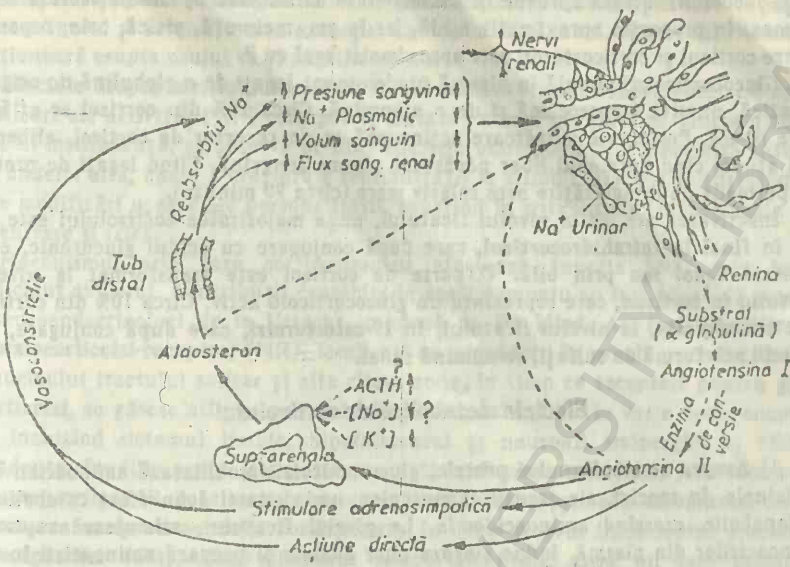


Fig. 228. Reglarea secreţiei de aldosteron.

(octapeptid), cel mai puternic vasoconstrictor natural şi stimulator al secreţiei de aldosteron. **Angiotensina III**, un heptapeptid, este de asemenea un potent stimulator al secreţiei de aldosteron. Angiotensinele, prin intermediul aldosteronului şi prin efectul vasoconstrictor, vor readuce la normal stimulii care au declanşat secreţia reninei.

Creşterea neînsemnată a **potasemiei** intensifică secreţia de aldosteron, prin acţiunea directă asupra corticosuprarenalei.

Se pare că **hiposodemia** nu constituie un stimul fiziologic al secreţiei de aldosteron, deoarece pentru a se intensifica secreţia aldosteronului, concentraţia plasmatică a Na^+ trebuie să scadă mult sub limitele fiziologice.

Un efect permisiv asupra secreţiei de aldosteron exercită şi **ACTH hipofizar.** Prezenţa sa în cantităţi mici este indispensabilă iniţierii biosintezei aldosteronului şi creşterii eficienţei factorilor menţionaţi. În absenţa sa, se produce o atrofie parţială a zonei glomerulare şi atrofie totală a zonelor fasciculată şi reticulată.

La subiecţii normali, **ortostatismul** (perioada de zi cînd activităţile se desfăşoară în poziţia ortostatică) **creşte** concentraţia plasmatică a aldosteronului, datorită hipersecreţiei de renină şi diminuării inactivării aldosteronului la nivelul ficatului.

Glucocorticoizii

La om, activitatea glucocorticoidă este reprezentată în principal prin **cortizol** numit şi hidrocortizon (95%), alături de care, în cantitate redusă, se află **corticosteronul şi cortizonul,** provenit din transformarea cortizolului. Raportul dintre cortizol şi corticosteron variază la diferite specii de animale. Păsările, şoare-

cii şi şobolanii, secretă aproape în exclusivitate **corticosteron; cîinele** secretă cei 2 hormoni în **proporţie** aproximativ **egală, iar la om,** maimuţă, pisică, oaie, raportul dintre cortizol şi corticosteron este aproximativ **egal cu 7.**

Glucocorticoizii circulă în plasmă predominant legaţi de o globulină de origine hepatică, numită **transcortină** şi de o **albumină.** Circa 10% din cortizol se află în stare liberă. Proteinele purtătoare acţionează ca un rezervor de cortizol, eliberîndu-l atunci cînd hormonul liber părăseşte plasma sangvină. Fiind legaţi de proteine, perioada de înjumătăţire este relativ mare (circa 90 minute).

Inactivarea are loc la nivelul ficatului, unde majoritatea cortizolului este redus în final în **tetrahidrocortizol,** care după conjugare cu acidul glucuronic, este eliminat renal sau prin bilă. O parte de cortizol este transformat la nivelul ficatului în **cortizon,** care reprezintă un glucocorticoid activ. Circa 10% din cortizol este transformat, la nivelul ficatului, în **17-cetosteroizi,** care după conjugare, îndeosebi sub formă de sulfaţi, se elimină renal.

Efectele metabolice ale cortizolului

1) **Asupra metabolismului proteic,** glucocorticoizii mobilizează aminoacizii din proteinele, în special, ale ţesutului muscular, unde exercită un efect catabolic şi antianabolic, crescînd aminoacidemia. La nivelul ficatului, stimulează captarea aminoacizilor din plasmă, induc sinteza unor enzime şi prepară aminoacizii în vederea transformării lor în glucide (neoglucogeneză). Efectul catabolic al glucocorticoizilor asupra metabolismului proteic explică influenţele negative ale hormonilor glucocorticoizi asupra muşchilor, oaselor, ţesutului conjunctiv şi ţesutului limfatic.

2) **Asupra metabolismului glucidic,** cortizolul stimulează sinteza de glicogen ca urmare a gluconeogenezei pe seama aminoacizilor şi a glicerolului şi scade utilizarea glucozei la periferie, prin diminuarea sensibilităţii ţesuturilor la insulină. Ca urmare, apare **hiperglicemia,** care poate duce la instalarea unui **diabet adrenal.**

În absenţa glucocorticoizilor, inaniţia chiar de scurtă durată, poate determina hipoglicemie cu efecte fatale.

3) **Asupra metabolismului lipidic,** cortizolul exercită un efect permisiv pentru catecolamine, glucagon şi STH, în mobilizarea acizilor graşi şi a glicerolului din trigliceridele depuse în ţesutul adipos, şi intensifică consumul tisular în scop energetic, diminuînd consumul de glucoză. Adipokineza poate fi contracarată de insulina, care apare ca urmare a hiperglicemiei indusă de cortizol. Celulele adipoase de la nivelul membrelor, care sînt mai puţin sensibile la insulină, vor fi supuse acţiunii adipokinetice a glucocorticoizilor, în timp ce ţesutul adipos al feţei şi trunchiului, cu răspuns crescut la insulină, va depune grăsime suplimentară (obezitate cu faţa de lună plină sau abdomen de batracian, ca în boala Cushing).

Alte efecte ale glucocorticoizilor

Asupra oaselor, glucocorticoizii în doze terapeutice inhibă sinteza de ADN, ceea ce determină o formare neadecvată a oaselor. **În vitro,** influenţează numărul de receptori pentru **hormonul vitamina D** în aşa fel, încît răspunsul osteoblastelor la acest hormon este mai bun. De asemenea, creşte sensibilitatea osteoblastelor la acţiunea parathormonului. Prin aceste efecte se **intensifică osteoliza.** Acest proces

este susținut și prin **diminuarea** de către glucocorticoizi a **absorbției Ca^{++}** la nivelul intestinului și **intensificarea excreției Ca^{++}** la nivelul renal. Hormonul vitamina D acționează asupra osului ca și parathormonul.

Efectele asupra sistemului nervos. În insuficiența corticosuprarenaliană apar modificări ale activității SN, care pot fi tratate numai cu ajutorul glucocorticoizilor. În insuficiență, se observă pe EEG apariția unor unde cu o frecvență inferioară undelor alfa; apare o creștere a sensibilității la stimuli olfactivi și gustativi și unele modificări ușoare ale personalității, constînd în iritabilitate, incapacitate de concentrare și frică.

Mecanismul prin care corticosteroizii afectează funcția SNS, este încă insuficient explorat. Contribuții deosebite în acest domeniu au fost aduse de școala de neuroendocrinologi de la Utrecht, condusă de **De Wied.** Au fost identificați **mineralocorticoizi-receptori** (MR), localizați cu precădere în zonele periventriculare, nucleului tractului solitar și alte cîteva zone, în timp ce **receptori pentru glucocorticoizi,** se găsesc atît pe neuroni, cît și pe celule gliale în vaste zone encefalice, incluzînd sistemul limbic, hipotalamusul și neuronii aminergici ai căilor ascendente. Studiile comportamentale au arătat că **corticosteronul,** prin intermediul receptorilor MR, localizați în sistemul limbic, **deservește** atît **elaborarea,** cît și **conservarea comportamentelor condiționate,** în timp ce prin intermediul **glucocortid-receptorilor** (GR), **sînt eliminate comportamentele, care nu mai prezintă semnificație** biologică.

În lipsa glucocorticoizilor, **mușchii netezi vasculari** devin refractari la acțiunea adrenalinei și a noradrenalinei, iar capilarele se dilată și, în cele din urmă, devin permeabile la soluțiile coloidale. În prezența glucocorticoizilor, **sistemul vascular** este sensibilizat la acțiunea constrictoare a catecolaminelor. Prin acest mecanism, dublat de scăderea permeabilității capilare, cortizolul participă la menținerea volumului și a presiunii sangvine.

Numărul hematiilor crește. Glucocorticoizii determină **limfopenie** și **eozinopenie,** dar numărul total de leucocite nu scade, ci, din contra, crește ușor, deoarece glucocorticoizii mobilizează neutrofilele din măduva osoasă.

Dozele mari de glucocorticoizi produc **atrofia țesutului limfoid,** incluzînd timusul, splina și ganglionii limfatici. Ca urmare, lansarea în circulație a limfocitelor T și a anticorpilor, este diminuată, iar **capacitatea de apărare** a organismului prin imunitate, **este prăbușită.** Se pare că efectul primar al glucocorticoizilor ar consta în blocarea producerii **interleukinei-2** (IL-2) de către limfocitele T, prin care se inhibă proliferarea limfocitelor. Implicațiile fiziologice ale efectelor inhibitorii ale glucocorticoizilor, asupra imunității celulare și umorale, nu sînt bine stabilite. S-a sugerat că prin acest efect, de suprimare a răspunsului imun, s-ar putea **evita apariția autoimunizării,** indusă de fragmentele desprinse din celulele afectate.

De asemenea, glucocorticoizii **stabilizează lizozomii,** prin care diminuează eliberarea enzimelor proteolitice lizozomale și a hialuronidazei. În modul acesta, cortizolul **evită apariția** sau **împiedică extinderea reacției imflamatorii.**

Glucocorticoizii intensifică **secreția de HCl și pepsinogen.** Prin acest mecanism, stresurile de lungă durată pot cauza ulcere.

La unele amfibii, **metamorfoza continuă** și în lipsa tiroidei, fiind reglată de ACTH și hormonii corticosuprarenalieni.

Reglarea secreției glucocorticoizilor

Acest control se află sub influența corticotropinei adenohipofizare (vezi Corticotropina). ACTH este, de asemenea, necesar menținerii greutății, structurii și vascularizației normale a corticosuprarenalei.

Un slab efect stimulator asupra steroidogenezei adrenalei, manifestă și **melanotropinele.**

Glucocorticoizii sînt secretați în concordanță cu necesitățile mereu variabile, dar în cazul suprasolicitării de lungă durată pot apare stări patologice. Epuizarea sistemului hipofizo-suprarenalian a fost observată nu numai la mamifere, ci și la alte grupe de vertebrate.

Sexosteroizii corticosuprarenalieni

Suprarenala de la ambele sexe secretă hormoni androgeni, care au aceleași efecte cu androgenii produși de testicule. În cadrul lor intră: **dehidroepiandrosteron** și **androstendion.** Aproape întreaga cantitate de dehidroepiandrosteron se secretă sub **formă conjugată cu sulfați.** Androgenii adrenali prezintă o activitate biologică intrinsecă redusă, devenind activi după transformarea lor, în țesuturile periferice, în **testosteron** și **estrogeni.**

Corticosuprarenala secretă și cantități mici de **estrogeni,** deși majoritatea estrogenilor, care nu sînt de origine ovariană, provin din transformarea androstendionului. **Progesteronul,** care servește ca precursor al celorlalți hormoni steroizi adrenalieni, de regulă, nu pătrunde sub formă liberă în sîngele venos, ci este transformat.

La om, în condiții fiziologice normale, androgenii adrenalieni au un efect nesemnificativ. Hiperproducția lor în primii ani de viață provoacă la băieți **pseudopubertate precoce,** iar la fete, **pseudohermafroditism** și **sindromul adrenogenital** (mărirea clitorisului, intensificarea dezvoltării musculaturii, creșterea părului pe față).

Secreția androgenilor adrenalieni este controlată nu de gonadotropine, ci de ACTH și de un **hormon hipofizar stimulator al secreției de androgeni** corticosuprarenalieni.

Unele anomalii ale secreției corticosuprarenaliene

Hipofuncția corticosuprarenală – boala Addison. În boala Addison, distrugerea largă a parenchimului glandular diminuează progresiv biosinteza tuturor hormonilor adrenali. Insuficiența de aldosteron diminuează reabsorbția Na^+, fapt ce duce la scăderea volumului lichidului extracelular și creșterea valorii hematocritului. De asemenea, apare acidoza ca urmare a diminuării secreției H^+ la nivelul nefronilor, care se face în schimbul Na^+, ce se resoarbe. Apare o slăbire a miocardului, scăderea debitului cardiac, apar aritmii cardiace, care pot duce la moarte în 4–7 zile.

Lipsa hormonilor glucocorticoizi determină hipoglicemie, imposibilitatea de a mobiliza proteinele și lipidele din țesuturi, ceea ce deprimă alte funcții metabolice. De asemenea, rezistența organismului la infecții este mult diminuată.

Ca urmare a scăderii concentrației hormonilor circulanți, apare o hipersecreție de ACTH, care determină pigmentația bronzată.

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn). Acest sindrom este provocat de un adenom al zonei glomerulare, care determină o hipersecreţie de aldosteron. Clinic se manifestă prin astenie musculară, hipertensiune arterială şi poliurie.

Boala lui Cushing. Este determinată de o hiperfuncţie a zonei fasciculate. Se manifestă prin diabet steroid, obezitate cu faţa de lună plină, abdomen de batracian, hirsutism. Poate apare retenţie de sodiu cu creşterea volumului lichidului extracelular, hipertensiune, osteoporoză şi hipopotasemie. Simptomatologia este determinată de hipersecreţia de cortizol.

HORMONII SEXUALI ŞI REPRODUCEREA

Înmulţirea şi perpetuarea speciei se realizează la mamifere şi la om în perioada de maturare sexuală prin acte reflexe şi comportamentale specifice sexului, determinate de variaţiile hormonilor gonadali circulanţi.

De regulă, **reproducerea** în regnul animal este o **activitate ciclică** sau sezonieră, reproducerea continuă fiind o excepţie. Reproducerea continuă este corelată, de regulă, cu menţinerea constantă a condiţiilor de mediu, care ar putea fi realizate în oceane, păduri tropicale, tubul digestiv, care serveşte drept gazdă pentru multe animale parazite etc. Dar şi în cazul cînd condiţiile de mediu se menţin constante, nu toate speciile se reproduc continuu. De exemplu, din cele 60 de specii de păsări, care populează pădurile din Columbia, doar 22 se reproduc continuu.

Atunci cînd reproducerea este sezonieră, ea trebuie să fie declanşată în perioade deja stabilite, încît în timpul naşterii fătului, condiţiile de supravieţuire ale acestuia (alimentaţia, temperatura) să fie optime. Modificările sezoniere ale temperaturii, fotoperiodicităţii, umidităţii, alimentaţiei sau substanţelor chimice, pot declanşa actul reproducerii (fig. 230).

Se pare că hormonii, care controlează dezvoltarea organelor sexuale, cronometrează evenimentele reproductive. Celulele neurosecretoare, identificate la toate grupele de animale pluricelulare, realizează legătura dintre mediul ambiant şi aparatul reproducător. La multe nevertebrate, neurosecreţiile acţionează direct asupra efectorilor, dar la unele moluşte, artropode şi vertebrate există, de regulă, verigi intermediare. La vertebrate gonadoliberinele, gonadotropinele şi hormonii sexuali formează un sistem care controlează dezvoltarea gonadelor, apariţia caracterelor sexuale şi reproducerea. Aceşti hormoni, împreună cu SN, reglează comportamentul sexual.

La vertebrate, rolul hipofizei în controlul reproducerii, a crescut în decursul filogeniei; la unele vertebrate inferioare (Agnatha), hipofizectomia determină efecte mai puţin drastice decît la gnatostomieni. La Lampetra, hipofizectomia întîrzie, dar nu înlătură gametogeneza; la gnatostomieni, gametogeneza este controlată direct de hipofiză.

La toate vertebratele, gonadele posedă şi ţesut endocrin, care secretă o serie de hormoni steroizi, a căror sinteză a fost reglată de hipofiză aproape din primele etape ale filogeniei vertebratelor.

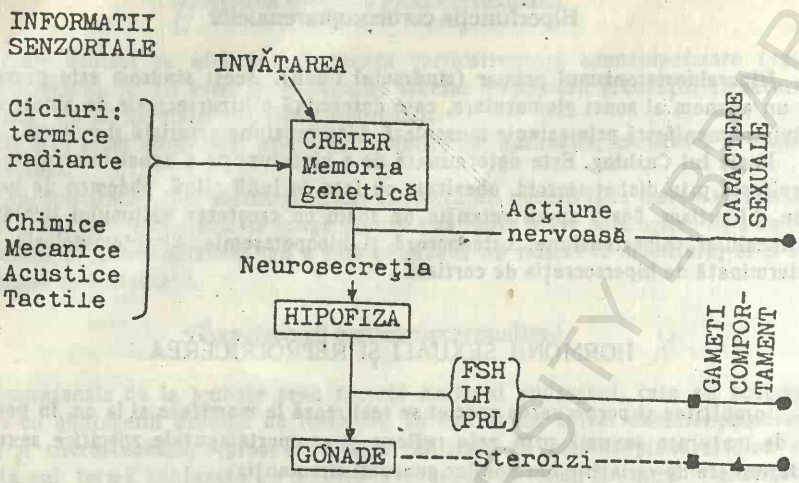


Fig. 229. Schema generală privind controlul reproducerii la vertebrate (Hoar)

FUNCŢIA DE REPRODUCERE LA MASCUL

Funcţia reproductivă la mascul cuprinde: 1) procesul de spermatogeneză; 2) efectuarea actului sexual mascul şi 3) reglarea neurohormonală a funcţiei sexuale.

Testiculele ca şi ovarele prezintă atît funcţie endocrină (sinteza hormonilor steroizi), cît şi exocrină (spermatogeneza). Cele 2 funcţii majore ale testiculelor sînt separate anatomic: biosinteza androgenilor are loc în glanda interstiţială (celulele Leydig), iar spermatogeneza are loc în tubii seminiferi.

Spermatogeneza are loc în tubii seminiferi ai testiculelor, începînd cu al 9–14 an de viaţă şi continuă în grade diferite în tot restul vieţii. Timpul necesar transformării unei spermatogonii în spermatozoidul adult este de circa 74 de zile. Celulele Sertoli din epiteliul germinativ contribuie la transformarea spermatidelor în spermatozoizi şi la secreţia unor factori hormonali reglatori ai spermatogenezei, cum sînt estradiolul, inhibina, factor de creştere etc., după cum va reieşi din cele relatate mai jos.

Celulele Sertoli, prin conexiunile compacte, pe care le realizează la nivelul membranei bazale a tubilor seminiferi, formează o barieră hemato-testiculară. Bariera hemato-testiculară evită pătrunderea unor agenţi nocivi din sînge în tubii seminiferi şi creează un gradient osmotic, care facilitează mişcarea lichidului în lumenul tubului seminifer, prin care se realizează transportul spermatozoizilor din tubii seminiferi în epididim. Fără acest transport al lichidelor, nu s-ar putea deplasa spermatozoizii, care în acest stadiu de dezvoltare nu sînt complet mobili. După 18 ore–10 zile de şedere în epididim, spermatozoizii devin mobili şi capabili de fertilizare. Se pare că lichidul din tubii seminiferi, care a transportat spermatozoizii din tubi în epididim, este secretat de celulele Sertoli. Acest lichid conţine

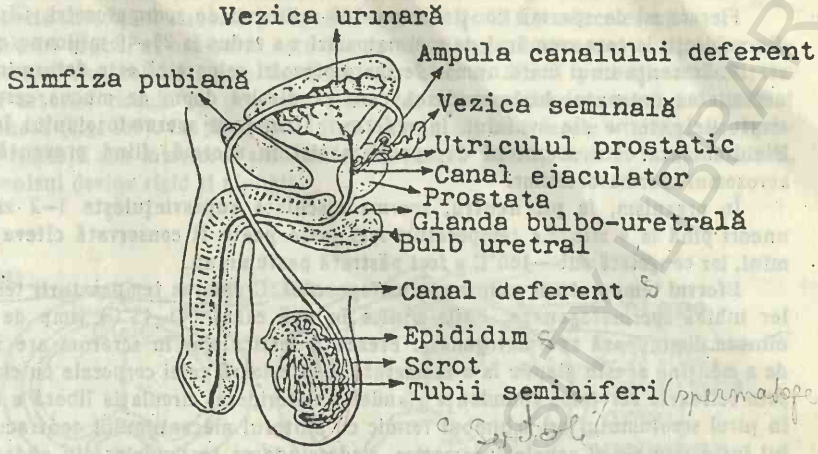


Fig. 230. Aparatul genital masculin (Guyton)

puţină glucoză şi proteine, dar este bogat în androgeni, estrogeni, K , inozitol şi acizi glutamic şi aspartic. La nivelul epididimului, circa 99% din lichid este reabsorbit. Se pare că la nivelul epididimului are loc un proces numai de **maturizare a spermatozoizilor** sub acţiunea unui produs secretat de epididim.

Sperma este depozitată în cantitate redusă în epididim, iar cea mai mare parte în canalul deferent şi ampula canalului deferent (fig. 230). În locurile de depozit spermatozoizii îşi menţin fertilitatea timp de 42 de zile.

Funcţia veziculelor seminale. Se considera că spermatozoizii sînt depozitaţi în aceste vezicule, de unde a provenit şi denumirea lor. Ele au doar **funcţie secretoare**, producînd un material mucos, ce conţine fructoză, acid ascorbic, fosfaţi, calciu, prostaglandine etc. În timpul procesului de **emisiune**, veziculele seminale îşi golesc conţinutul în canalul ejaculator, concomitent cu golirea canalului deferent.

Fructoza şi alte substanţe din lichidul seminal, au **valoare nutritivă**, asigurînd supravieţuirea spermatozoizilor pînă în momentul fertilizării ovulului, iar **prostaglandinele** facilitează contracţiile uterului şi trompelor, care ajută la deplasarea spermatozoizilor. În timpul actului sexual, în organismul femeii se secretă reflex **vasopresina** şi **ocitocina**, care amplifică contracţiile uterine şi ale trompelor, prin care favorizează ascensiunea spermatozoizilor spre trompele uterine.

Funcţia glandei prostata. Prostata secretă un lichid lăptos, alcalin, care conţine citraţi şi fosfaţi de calciu, fosfatază acidă şi plasmină. În timpul procesului de emisiune, glanda îşi goleşte simultan conţinutul. Reacţia alcalină a lichidului prostatic, prezintă importanţă în neutralizarea reacţiei acide a lichidului din canalul deferent şi a secreţiilor vaginale, care sînt acide. Motilitatea optimă a spermatozoizilor apare la un pH de 6–6,5.

Sperma ejaculată, avînd un volum de 1,5–4 ml, este compusă din lichidele din canalul deferent, vezicule seminale, prostată şi glandele mucoase, îndeosebi bulbouretrale. Din volumul ejaculat, spermatozoizii ocupă circa 10%. După circa 1/2 de oră de la ejaculare, sperma coagulată se lichefiază datorită enzimelor proteolitice din lichid, enzime asemănătoare plasminei.

Fiecare ml de spermă conţine circa 100 milioane de spermatozoizi. Circa 50% din subiecţi, la care numărul de spermatozoizi s-a redus la 20–40 milioane/ml, sînt sterili. Prezenţa unui mare număr de spermatozoizi se pare că este determinată de necesitatea prezenţei **hialuronidazei**, care va dizolva dopul de mucus cervical şi straturile externe ale ovulului, în vederea pătrunderii spermatozoidului în ovul. Hialuronidaza este secretată de spermatozoizi în spermă, fiind prezentă şi în acrozomul spermatozoizilor.

În organism, la pH neutru, sperma ejaculată supravieţuieşte 1–2 zile, iar uneori pînă la 4 zile. La temperaturi mai joase poate fi conservată cîteva săptămîni, iar congelată sub –100°C a fost păstrată peste un an.

Efectul temperaturii asupra spermatogenezei. Creşterea temperaturii testiculelor inhibă spermatogeneza. Băile zilnice în apă caldă (43–45°C) timp de 30 de minute diminuează spermatogeneza. Prezenţa testiculelor în scrotum are funcţia de a menţine aceste glande la o temperatură inferioară celei corporale cu circa 2°C prin reflexele scrotale, abundenţa glandelor sudoripare, circulaţia liberă a aerului în jurul scrotumului ori schimbul termic cu ajutorul mecanismului contracurentului între arterele şi venele spermatice. Nedescinderea testiculelor din abdomen în cursul dezvoltării – **criptorhidism** – determină degenerarea epiteliului tubilor seminiferi; pentru evitare este necesară intervenţia chirurgicală înainte de 9–10 ani. La animale, în mod experimental, se poate ajunge la degenerarea epiteliului tubilor seminiferi, menţinînd testiculele aproape de corp cu bandajele adecvate.

Erecţia şi ejacularea

Erecţia penisului este în primul rînd un fenomen vascular, provocat de o multitudine de cauze nervoase, care pot include şi scoarţa cerebrală.

Semnalele tactile pot pleca din zona glandulului penisului de unde, prin **nervii ruşinoşi interni**, ajung în măduva sacrală şi în alte părţi ale SNC. În stimularea actului sexual funcţionează şi semnalele tactile, care pleacă din zonele adiacente penisului: epiteliul anal, scrotum etc. Excitaţiile sexuale pot apare şi în structurile interne: zonele iritate ale uretrei, vezica urinară, prostată, veziculele seminale, testiculele şi canalele deferente. Într-adevăr, o cauză a motivaţiei sexuale poate fi produsă de încărcarea organelor sexuale cu secreţii.

Motivaţia sexuală apare manifestă la om, în urma contactului cu anumiţi excitanţi exogeni, prezenţi sau doar imaginari, la care se adaugă impregnarea hormonală a formaţiunilor nervoase ajunse la maturitatea anatomică şi funcţională. La maimuţă şi la om, stimulii olfactivi, produşi de secreţiile vaginale ale unor acizi graşi, cu funcţie de **feromon**, intensifică motivaţia sexuală.

Deşi **stimulii psihici** adecvaţi intensifică erecţia, scoarţa cerebrală nu este absolut necesară, deoarece erecţia şi ejacularea, prin excitarea genitală adecvată, pot avea loc la animale, iar uneori şi la om, sub acţiunea măduvei spinării de deasupra zonei lombare.

Semnalele aferente, care provin din zonele genitale, sînt integrate la nivelul segmentelor lombare ale măduvei spinării cu semnalele transmise prin căi descendente, care mediază erecţia ca răspuns la stimuli psihici erotici.

Semnalele eferente parasimpatice, plecate din măduva sacrală prin **nervii erectori** – nervii pelvici – dilată arterele penisului, permiţînd curgerea sîngelui cu presiune ridicată în ţesutul erectil. Vasodilataţia se produce ca urmare a eliberă-

rii (la nivelul terminaţiilor parasimpatice ale nervilor pelvici) acetilcolinei şi a VIP (peptid intestinal vasoactiv). Injectarea locală de VIP produce erecţia.

Ţesutul erectil al penisului este format din sinusuri cavernoase mari, care în mod normal sînt relativ golite de sînge, dar care se dilată puternic atunci cînd sîngele arterial circulă cu presiune mare, iar reîntoarcerea venoasă este parţial ocluzionată (fig. 231). Corpii erectili sînt înconjuraţi de o fascie – albugineea; presiunea ridicată din interiorul sinusurilor balonează ţesutul erectil în aşa măsură, încît penisul devine rigid şi alungit.

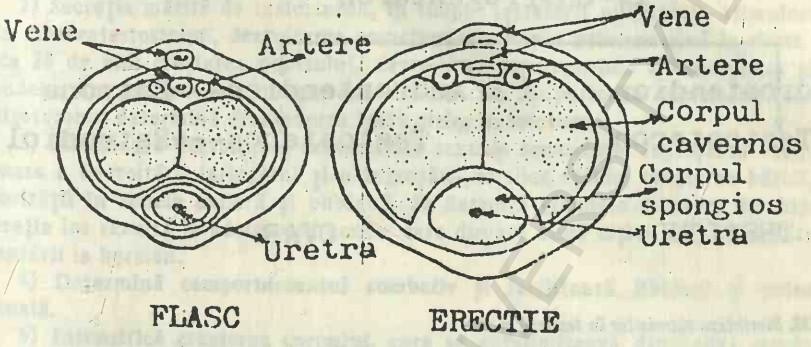


Fig. 231. Mecanismul erecţiei

Cînd stimulul sexual devine foarte intens, centrii nervoşi simpatici din L_1–L_2 emit impulsuri ritmice, care ajung la organele genitale prin plexul hipogastric şi iniţiază **emisiunea.** Procesul de emisiune începe prin contracţiile peristaltice în canalele epididimului, care determină expulzia spermei în uretra posterioară. Simultan are loc expulzia lichidului seminal din veziculele seminale şi din prostată, care se amestecă cu mucusul secretat de glandele bulbouretrale. Actul descris reprezintă **procesul de emisiune.**

Contactul lichidului cu uretra posterioară declanşează transmiterea ritmică de impulsuri din zona sacrală S_1–S_2 prin nervii ruşinoşi interni în special spre muşchiul bulbocavernos, care prin contracţia ritmică, comprimă baza ţesutului erectil, determinînd expulzia spermei din uretră în exterior. Acest proces constituie **ejacularea** propriu-zisă. Impulsurile simpatice vasoconstrictoare ale arteriolelor stopează erecţia.

Funcţia endocrină a testiculelor

Testosteronul este principalul androgen secretat de celulele Leydig. Androstendionul este, de asemenea, secretat de testicul, avînd slabe proprietăţi androgene. Testiculul secretă şi **estrogeni.** Celulele Leydig reprezintă sursa majoră a estrogenilor testiculari, dar şi celulele Sertoli pot transforma testosteronul în estradiol. Unele etape ale biosintezei androgenilor testiculari, comparativ cu sinteza steroizilor ovarieni, sînt indicate în fig. 232.

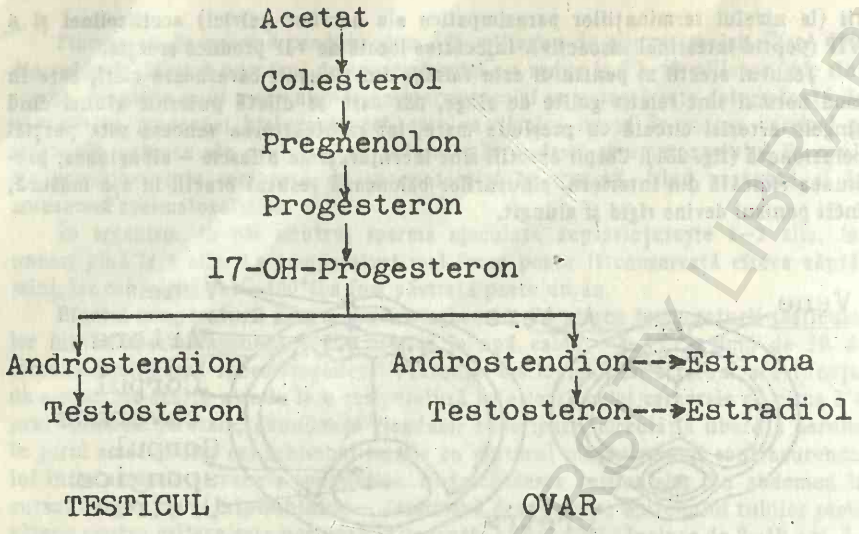


Fig. 232. Biosinteza steroizilor în testicul şi ovar

Testosteronul secretat circulă în sînge legat de **globulina fixatoare de hormoni gonadali** şi de **albumine.** Circa 2–3% se află în stare liberă.

Pentru a-şi exercita efectele, testosteronul pătrunde în celule, unde este transformat în cea mai mare parte în **5Ł-dihidrotestosteron (DHT),** care are capacitatea de a se lega de aceiaşi receptori, de care se leagă şi testosteronul. Complexul **receptor-DHT** este mai stabil comparativ cu complexul **receptor-testosteron,** din care cauză DHT poate fi considerat ca un amplificator al acţiunii testosteronului la nivelul tisular.

O varietate de ţesuturi, incluzînd creierul, glandele mamare şi ţesutul adipos, pot transforma testosteronul şi androstendionul în **estradiol şi estronă.** Aceşti estrogeni, la nivelul celular, pot provoca efecte diferite de cele ale testosteronului, uneori chiar opuse. Cea mai mare parte din testosteronul circulant, este transformat în **17-cetosteroizi,** care se elimină renal. Circa 2/3 din 17-cetosteroizii urinari sînt de origine corticosuprarenaliană şi numai 1/3, de origine testiculară.

Acţiunea biologică a androgenilor

Testosteronul şi alţi androgeni produc efecte biologice aproximativ asupra tuturor ţesuturilor corporale. Efectele cele mai importante sînt legate de:

1) stimularea diferenţierii organelor genitale şi a hipotalamusului la făt. În timpul dezvoltării embrionare, la ambele sexe, apar 2 tipuri de **canale (Wolff şi Müller),** care reprezintă precursori ai organelor sexuale interne. În prezenţa testosteronului are loc dezvoltarea canalelor Wolff, din care apar structurile genitale interne masculine. În lipsa testosteronului, canalele Wolff regresează, iar canalele Müller se transformă în organele genitale femele (uter, trompele uterine şi partea

superioară a vaginului). Testosteronul nu acționează direct asupra canalelor Müller. Celulele Sertoli, din tubii seminiferi care au apărut, secretă un hormon antimüllerian, care determină regresarea canalelor Müller.

Sinusul urogenital și tuberculul genital reprezintă structurile primitive, din care apar organele genitale externe. Masculinizarea acestor structuri în vederea formării penisului, scrotumului și a prostatei depind de prezența testosteronului, secretat de făt, care acționează îndeosebi prin dihidrotestosteronul apărut din testosteron. În lipsa androgenilor, aceste structuri se transformă în organe genitale femele.

2) Secreția mărită de testosteron, în timpul instalării pubertății, stimulează, prin dihidrotestosteron, dezvoltarea caracterelor sexuale primare pînă la vîrsta de circa 20 de ani: creșterea penisului, dezvoltarea scrotumului, a testiculelor și a glandelor anexe: seminale, prostată, bulbouretrale. În perioada dezvoltării fetale, testosteronul determină descinderea testiculelor în scrotum.

3) Stimulează dezvoltarea caracterelor sexuale secundare: îngroșarea vocii ca urmare a dezvoltării laringelui și a îngroșării corzilor vocale; creșterea bărbii, a pilozității în zonele axilară și pubiană. Se dezvoltă glandele sebacee, din hipersecreția lor rezultă la adolescent acnee, care dispare după cîțiva ani, ca urmare a adaptării la hormon.

4) Determină comportamentul combativ și facilitează libidoul și potența sexuală.

5) Intensifică creșterea corpului, care se autolimitează din cauza accelerării osificării cartilajelor de creștere. Intensifică creșterea masei musculare. La unele animale, sensibilitate maximă la testosteron se observă la mușchii temporali și maseteri.

6) Testosteronul intensifică metabolismul bazal și numărul de hematii din sîngele circulant.

7) Alături de FSH, testosteronul menține spermatogeneza.

Controlul funcției testiculare

Spermatogeneza este stimulată de FSH (vezi Gonadotropinele). Pentru dezvoltarea completă a spermatogenezei este necesară prezența testosteronului. Concentrarea testosteronului în tubii seminiferi, necesară spermatogenezei, s-ar putea realiza prin intermediul proteinelor fixatoare de androgeni, secretate de celulele Sertoli, prin acțiunea paracrină a testosteronului asupra tubilor seminiferi și/sau prin intermediul mecanismului contracurentului între venele și arterele seminale. Se pare că celulele Sertoli secretă un factor de creștere, care, împreună cu testosteronul, reglează mitoza și meioza celulelor germinale.

Controlul secreției de FSH se realizează prin inhibina secretată de celulele Sertoli și, probabil, prin intervenția estrogenilor testiculari.

Reglarea producției de testosteron gonadal se realizează de către LH hipofizar (fig. 233). Administrarea simultană și de FSH intensifică efectul LH asupra hormonogenezei testiculare. La rozătoare, prolactina potențează efectul LH. La rîndul său, testosteronul prin intermediul hipotalamusului, controlează frecvența și amplitudinea descărcărilor de GnRH, efect mai puternic manifestîndu-se asupra secreției de LH.

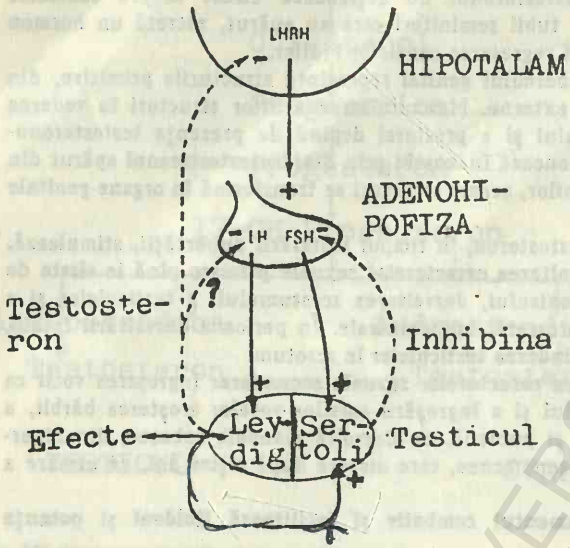


Fig. 233. Reglarea funcţiei testiculare (Ganong)

FUNCŢIA SEXUALĂ ŞI DE REPRODUCERE LA FEMEIE

La femeie, funcţiile sexuale şi de reproducere pot fi divizate în 2 mari faze: 1) prepararea organismului pentru concepţie şi gestaţie şi 2) perioada de gestaţie.

Ciclul ovarian lunar

În timpul dezvoltării embrionare, ovarele conţin peste 7 milioane de foliculi primordiali (Ganong), care conţin cîte un **ovocit primordial** înconjurat de un singur strat de celule granuloase (fig. 234). Majoritatea foliculilor suferă un proces de **atrezie** (involuţie) înainte sau după naştere. La pubertate ajung circa 200–400 mii de foliculi primordiali, din care vor ajunge la maturitate circa 500 în decursul întregii perioade de fertilitate a femeii, formînd gameţi feminini (**ovule**).

Spre deosebire de bărbat, la care spermatogeneza este continuă, la femeia ajunsă la pubertate (în jurul vîrstei de 8–13 ani), dezvoltarea şi eliminarea gameţilor maturi (ovule), are loc episodic (ciclic). În timpul fiecărui ciclu este recrutat un număr redus de foliculi, din care, de regulă, ajunge la maturitate numai unul. Restul foliculilor rămîn blocaţi într-o fază imatură.

Dezvoltarea foliculului începe prin dezvoltarea ovocitelor primare, însoţită de proliferarea celulelor granuloasei. Odată cu transformarea **foliculului primordial** în **folicul primar**, celulele stromei, dispuse la exteriorul membranei bazale a granuloasei, formează teaca foliculului, din care stratul intern (**teaca internă**) conţine celule secretoare de estrogeni. Pe măsură ce foliculul se dezvoltă, celulele granuloase proliferează şi secretă un lichid în interiorul foliculului. Acumularea lichidului folicular este acompaniată de mărirea foliculului şi formarea unei cavităţi centrale, numită **antrum**. În acest stadiu, **folicul** se numeşte **antral sau cavitar**.

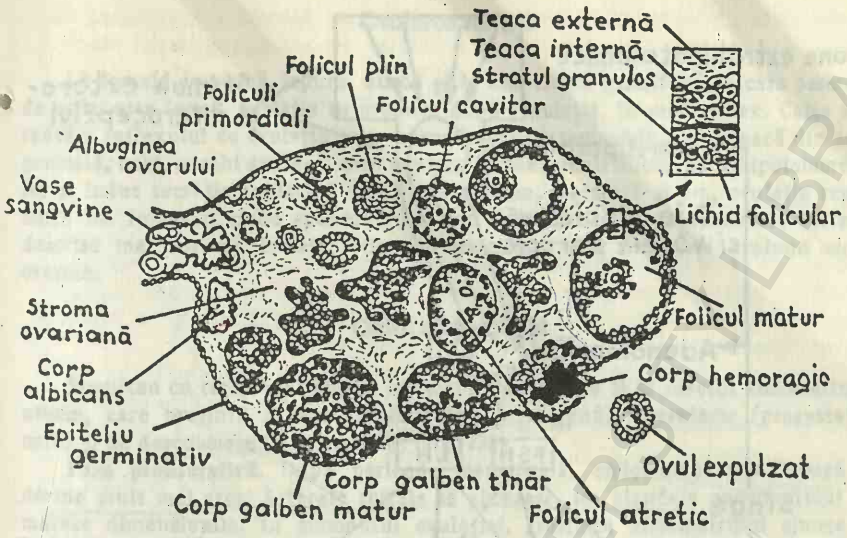


Fig. 234. Stadiile creşterii foliculilor ovarieni şi formarea corpului galben (Mogoş, Ianculescu)

Lichidul folicular provine din plasma sangvină şi conţine proteine şi hormoni plasmatici, la care s-au adăugat **proteine şi estrogeni** secretaţi de celulele granuloase. Pe măsură ce foliculul se maturizează, volumul lichidului folicular creşte rapid, datorită, probabil, presiunii coloidosmotice, create de hidroliza parţială a mucopolizaharidelor. Foliculul preovulator atinge un diametru de 10—20 mm, iar stratul granulos este format din multe rînduri de celule.

Dezvoltarea foliculului este controlată de FSH şi LH şi de estrogeni (fig. 235) şi gonadotropine.

După cum am arătat în cele descrise anterior, în decursul fiecărui ciclu sînt antrenaţi mai mulţi foliculi, dar numai unul ovulează. Blocarea foliculilor se poate face în orice stadiu, în care a ajuns, după care apare atrezia. Mecanismul fiziologic, care controlează acest proces, este slab cunoscut. S-ar putea să intervină un **factor inhibitor al maturării foliculare**, de natură peptidică, rezultat din acţiunea enzimelor proteolitice eliberate de celulele granuloase ale foliculului dominant. De asemenea, s-a constatat că administrarea unor **doze mari de gonadotropine** purificate **determină dezvoltarea simultană a mai multor foliculi.**

După **ovulaţie**, care are loc în a 14 zi a ciclului, foliculul se umple cu sînge, formînd un **corp hemoragic**. Scurgerea uneori a sîngelui din folicul în cavitatea abdominală poate cauza o iritare peritoneală, cauzînd o uşoară durere în partea inferioară a abdomenului. Celulele granuloase şi ale tecii interne ale foliculului proliferează intens, suferă un **proces de luteinizare** (acumulare de luteină) şi se transformă în **corpus luteum** (corpul galben). El secretă progesteron şi cantităţi însemnate de estrogeni. Atinge dimensiuni maxime la 8—9 zile de la ovulaţie, după care, atunci cînd nu intervine sarcina, începe procesul de involuţie. După circa 12 zile postovulatorii pierde funcţia secretorie şi se transformă în **corpus albicans** (corpul alb).

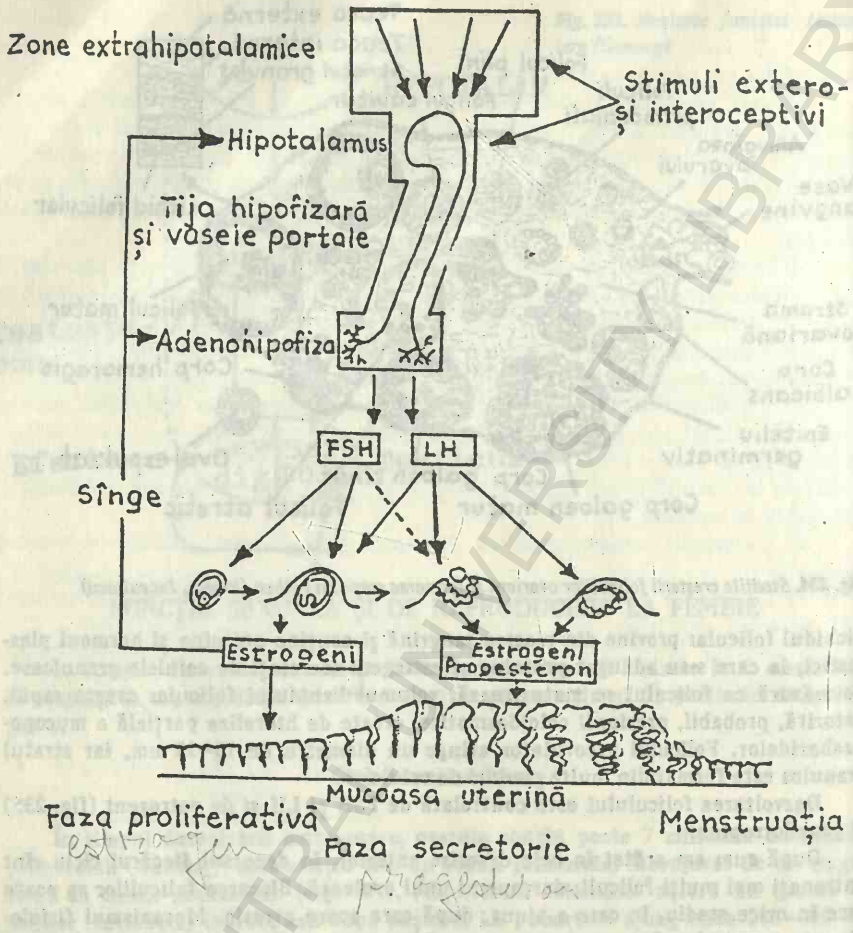


Fig. 235. Controlul ciclului ovarian și endometrial (Ruch, Patton)

Procesul de luteinizare a foliculului este inițiat de LH. La alte animale, LH inițiază luteinizarea, iar PRL determină secreția continuă.

Luteoliza este determinată de **estrogeni** și îndeosebi de **prostaglandinele** ce inhibă efectul LH asupra AMP_c. La unele animale, corpul galben secretă **ocitocina**, care determină luteoliza prin eliberarea **prostaglandinelor**. Ca urmare a luteolizei, semnalul feedback negativ, livrat de estrogeni și progesteron, diminuează, ceea ce declanșează o nouă secreție de FSH și LH, ce vor iniția un nou ciclu ovarian.

La alte mamifere, ciclul ovarian este similar, dar se produce ovulația mai multor folicuii, ceea ce determină **sarcina poligemelară.**

Faza luteală adevărată, este **prezentă** numai **la mamifere**, dar și la unele nemamifere se poate forma corpul galben.

Ovularea reflexă

La femele de pisică, iepure, nurcă şi la alte cîteva mamifere, la care perioada de estru este lungă, ovulaţia se produce după copulaţie, în mod reflex. Calea aferentă a reflexului de ovulaţie este reprezentată de semnalele care pleacă din zona genitală, ochi, urechi sau nas, care converg în zona ventromediană a hipotalamusului şi induc secreţia explozivă de LH. La şobolan, maimuţă şi om, ovulaţia reprezintă un fenomen ciclic spontan, dar pot fi implicate şi mecanismele reflexe, descrise mai sus. La femeie, stimulii emoţionali pot influenţa profund ciclul ovarian.

Ciclul endometrial

Simultan cu ciclul ovarian, au loc modificări ciclice şi la nivelul endometrului uterin, care prezintă 3 faze: proliferativă (estrogenă), secretorie (progestaţională) şi de descuamare (menstruaţie) (fig. 235).

Faza proliferativă. După perioada menstruală, endometrul proliferează şi devine mult mai gros. Arterele spirale se alungesc, iar glandele endometrului îşi măresc dimensiunile. În momentul ovulaţiei, grosimea endometrului ajunge la 2–3 mm. Aceste modificări morfologice se produc sub acţiunea estrogenilor foliculilor în dezvoltare.

Faza secretorie este produsă de secreţia simultană de estrogeni şi progesteron de către corpul galben (fig. 235). Durata ei este foarte constantă (14 zile), modificarea duratei ciclului menstrual fiind determinată de numărul zilelor cît durează faza proliferativă. În această fază, are loc creşterea glandelor, care devin spiralate, iar lumenul lor se umple cu secreţii. În ultima etapă a fazei luteale endometrul devine foarte vascularizat şi bogat în glicogen; grosimea lui ajunge la 5–6 mm. Aceste modificări morfofuncţionale sînt necesare în vederea implantării ovulului fertilizat. Celulele trofoblastice ale morulei, rezultate din diviziunea ovulului fecundat, digeră endometrul şi utilizează substanţele nutritive astfel solubilizate.

Menstruaţia. Dacă oul nu s-a implantat, corpul galben menstrual involuează din cauza scăderii accentuate între timp a concentraţiei de LH. Cu 2 zile înainte de menstruaţie, cantitatea de estrogeni şi progesteron scade brusc (fig. 209). Ca urmare, grosimea endometrului scade la 65% din valoarea avută. Se produce o secreţie locală de prostaglandine care produc spasmul vascular şi începutul necrozei în endometru. Are loc un proces de descuamaţie şi eliminare prin fluxul menstrual al endometrului. Durata menstruaţiei este în medie de 3–5 zile, dar se întîlnesc şi cazuri cu durata de o zi sau 8 zile, care sînt considerate normale. Cantitatea normală de sînge care se elimină este în jur de 30 ml. Valori peste 80 ml sînt considerate patologice. Acest lichid care se elimină (sînge şi lichid seros) conţine o cantitate enormă de leucocite, care măresc rezistenţa uterului la infecţii. Normal, lichidul menstrual nu coagulează datorită fibrinolizinei eliberate de endometru. După circa 5 zile de la începutul menstruaţiei, hemoragia încetează prin reepitelizarea endometrului în acest timp.

Modificările ciclice la nivelul colului uterin. Deşi reprezintă o continuare a uterului, celulele colului uterin au unele deosebiri. Mucoasa lui nu se descuamează periodic, dar mucusul cervical suferă modificări ritmice. În faza foliculară, sub acţiunea estrogenilor, mucusul devine mai fluid şi mai alcalin, ceea ce va favoriza

supravieţuirea şi transportul spermatozoizilor. În faza luteală, sub acţiunea progesteronului, mucusul devine mai vîscos şi celular. În perioada ovulaţiei mucusul devine subţire şi elastic. După ovulaţie se îngroaşă.

Ciclul vaginal. Sub influenţa estrogenilor, epiteliul vaginal devine cornificat, iar celulele cornificate se pot observa în frotiurile vaginale. Sub influenţa progesteronului, se secretă un mucus vîscos, iar epiteliul proliferează şi devine infiltrat cu leucocite.

Modificări ciclice ale glandelor mamare. Estrogenii determină proliferarea canalelor galactofore, iar progesteronul determină creşterea lobulilor şi a alveolelor. Mamelele se umflă, devin mai fragede şi pot apare uşoare senzaţii dureroase în ultimele 10 zile, care preced menstruaţia. Toate acestea se datoresc, probabil, distensiei canalelor, hiperemiei şi edemului ţesutului interstiţial al glandei mamare. Simptomele regresează în timpul menstruaţiei.

Modificările din timpul relaţiilor sexuale. La femei, pereţii vaginului se umectează datorită transudării lichidelor prin membrana mucoasei. Glandele vestibulare secretă un mucus lubrefiant. Porţiunea superioară a vaginului este sensibilă la întinderi, iar stimulii tactili, care pleacă din zona labiilor mici şi a clitorisului, se însumează cu cele plecate din zona vaginului. Ca şi la bărbaţi, aceste semnale sînt amplificate de semnalele care pleacă din zonele mamelonară, optică, acustică, olfactivă, care contribuie la apariţia orgasmului. În timpul orgasmului se produc contracţii ritmice ale pereţilor vaginului, mediate de sistemul vegetativ. Impulsurile transmise prin nervii ruşinoşi, produc contracţii ritmice ale muşchilor bulbo- şi ischiocavernoşi. Contracţiile vaginale pot facilita deplasarea spermatozoizilor, dar ele nu sînt indispensabile, deoarece fertilizarea ovulului nu depinde de apariţia orgasmului.

Indicatori ai ovulaţiei. Un indicator al ovulaţiei este reprezentat de modificarea temperaturii bazale. Se ia temperatura dimineaţa înainte de sculare. În perioada ovulaţiei, temperatura, de regulă, creşte, datorită secreţiei de progesteron, care are efect termogenetic. Perioada de supravieţuire a ovulului expulzat e de circa 72 ore, fertilitatea maximă durînd mai puţin de 1/2 din acest interval, iar spermatozoizii îşi păstrează capacitatea fertilă maximum 48 de ore. De aici rezultă ca perioada fertilă, în cazul unui ciclu de 28 de zile, nu durează mai mult de 120 de ore. Totuşi au fost raportate cazuri de fertilizare a ovulului, în urma actului sexual practicat izolat, în oricare zi a ciclului.

Ciclul sexual la mamifere neprimate

La om şi primate, care prezintă descuamarea endometrului, activitatea ciclică sexuală poartă numele de **ciclul menstrual.**

La animalele, la care menstruaţia lipseşte, ciclul respectiv se numeşte **ciclul estral.** Modificările hormonale care guvernează acest ciclu sînt, în esenţă, aceleaşi. El prezintă 4 faze: **estru, metestru, diestru şi proestru.** Stadiul estral poate fi stabilit pe baza analizei frotiului vaginal (vz. Lucrările practice).

De regulă, femela acceptă masculul în perioada de **estru** sau de călduri. Tot în faza de estru **are loc şi ovulaţia,** care se produce, de regulă, spontan, dar la iepure şi la alte cîteva animale are loc o **ovulaţie indusă (reflexă):** excitaţiile din timpul coitului acţionează asupra hipotalamusului, care declanşează secreţia explozivă de LH, necesar ovulaţiei.

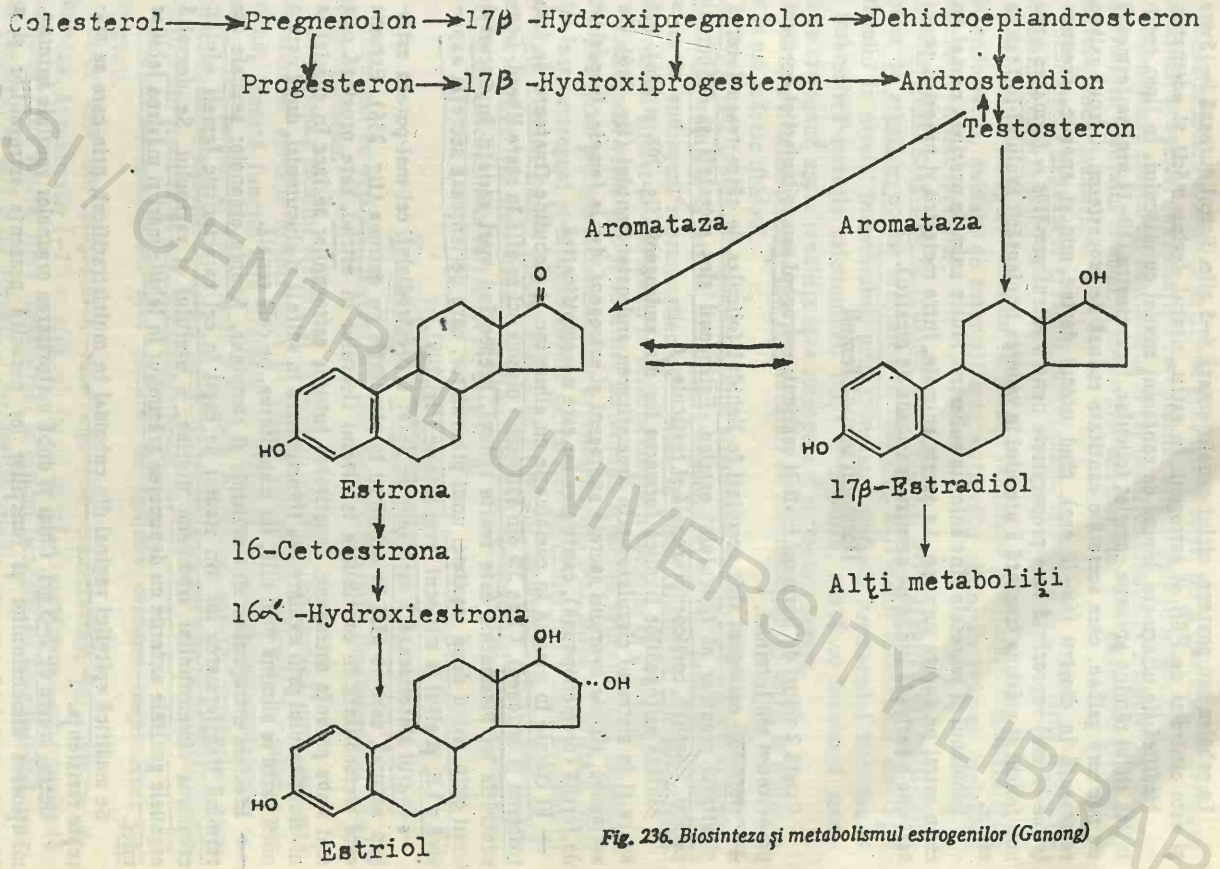


Fig. 236. Biosinteza şi metabolismul estrogenilor (Ganong)

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

La şobolan sau şoarece, ciclul estral durează 4–5 zile. Estrul durează 9–15 ore şi este controlat de FSH şi estrogeni. În estru, uterul devine mărit şi edematos.

Modificările ulterioare depind de contactul sexual cu masculul. În lipsa copulaţiei, ciclul rămîne aproape complet folicular. În **metestru** (10–14 ore) se formează un mic corp galben, care secretă o cantitate redusă de progesteron. Corpul galben regresează în **diestru** (60–70 ore), cînd uterul devine mic şi anemic. **Proestru** (circa 12 ore) reprezintă faza preparatorie pentru estrul următor – formarea unui nou folicul şi mărirea treptată a uterului în vederea implantării ovulului în faza de estru.

Şobolanul şi şoarecele sînt animale **poliestre**. Multe animale prezintă numai un ciclu estral pe durata unui an. La aceste animale, între metestru şi proestru se interpune o perioadă lungă de **anestru** (perioada de diestru).

Hormonii sexuali femeli

Există 2 tipuri de hormoni sexuali ovarieni: **estrogeni** sau foliculari şi hormoni **progestativi** sau luteinici.

Hormonii estrogeni sînt secretaţi în lichidul folicular de către teaca internă şi stratul granular al foliculului ovarian. Estrogenii sînt secretaţi şi de corpul galben, placentă, corticosuprarenală şi testicule.

Sinteza estrogenilor implică formarea lor din **androgeni** (fig. 208 şi 236). Pot apare şi în **sistemul circulator** prin aromatizarea androstendionului (fig. 236). De asemenea, **stroma ovarului** secretă androgeni şi estrogeni, dar la femeie, în perioada fertilă (premenopauză), cantitatea lor este nesemnificativă.

— Ei circulă în plasmă în combinaţie cu albumine şi globuline fixatoare de testosteron şi estrogeni. Circa 3% din estrogenii plasmatici se află în stare liberă. Concentraţia lor plasmatică este foarte redusă, prezentînd mari variaţii în decursul unui ciclu, avînd două maxime: unul preovulator, care declanşează secreţia explozivă a LH, şi altul la mijlocul fazei luteale (fig. 209).

Ovarul sintetizează 2 estrogeni de bază: 17β-**estradiolul**, cel mai potent estrogen natural, care se află în echilibru în circulaţie cu **estrona** (fig. 236). Estrona este metabolizată în continuare la nivelul ficatului în **estriol**, care prezintă cele mai slabe potenţe estrogene. Inactivarea tuturor estrogenilor se face în special la nivelul ficatului prin oxidare sau transformare în sulfaţi şi glucuronizi, după care o mică parte se elimină prin bilă, iar majoritatea, pe cale renală.

Efectele estrogenilor sînt multiple şi complexe. Asupra organelor sexuale determină transformarea lor din stadiul de copil în cel caracteristic femeii adulte: creşterea dimensiunilor trompelor uterine, a uterului şi vaginului. Se dezvoltă organele genitale externe cu depunerea grăsimilor în labiile mari şi mărirea labiilor mici.

Se modifică epiteliul vaginal din cuboidal în multistrarificat, prin care se măreşte rezistenţa.

Uterul creşte de 2–3 ori. Chiar şi după maturizarea organelor genitale interne, menţinerea dimensiunilor şi funcţiilor lor necesită prezenţa estrogenilor şi a progesteronului. Sub acţiunea estrogenilor, se declanşează faza proliferativă a mucoasei uterine.

Estrogenii facilitează creşterea foliculilor ovarieni. Intensifică activitatea spontană a musculaturii uterine. În absenţa estrogenilor, musculatura uterină nu reacţionează la stimuli de tracţiune sau alţi stimuli.

Sensibilizează ovarele la acţiunea gonadotropinelor, iar a uterului, la acţiunea ocitocinei, în special după apariţia receptorilor uterini pentru ocitocină.

Stimulează creşterea, dezvoltarea şi pigmentarea glandelor mamare, ca urmare a dezvoltării ţesutului stromal, a sistemului canaliculelor şi a depunerii grăsimii în ţesutul glandei mamare.

Stimulează depunerea grăsimii subcutanate, care duce la instalarea habitusului feminin caracteristic.

La nivelul trompelor uterine se produc fenomene proliferative similare celor din endometru, dublate de intensificarea motilităţii cililor în vederea deplasării ovulului fertilizat spre uter.

Stimulează creşterea în lungime a oaselor, dar prin grăbirea osificării cartilajelor de creştere, opresc creşterea în înălţime. Estrogenii intensifică absorbţia calciului la nivelul intestinului, prin stimularea sintezei hormonului vitamina D şi intensifică secreţia calcitoninei. După menopauză, odată ce încetează secreţia de estrogeni, apare tendinţa spre osteoporoză şi fracturi osoase.

Asupra SNC, estrogenii sînt răspunzători de comportamentul estral la animale, iar la om măresc libidoul.

Estrogenii inhibă secreţia de FSH şi stimulează secreţia de angiotensinogen. La puii de găină şi la bovine, stimulează anabolismul proteic prin stimularea secreţiei de androgeni suprarenalieni. Din această cauză, în unele ţări se practică tratamentul vitelor cu estrogeni, în vederea creşterii sporului în greutate.

Estrogenii reţin apa şi sărurile. Determină scăderea concentraţiei colesterolului plasmatic şi împiedică instalarea arteriosclerozei. S-ar putea să existe o corelaţie între estrogeni şi cazurile reduse de infarct miocardic sau a unor complicaţii vasculare. Totuşi dozele farmacologice de estrogeni, administrate pe cale orală, facilitează apariţia trombozelor în urma acţiunii esterogenilor asupra ficatului, fapt ce modifică sinteza factorilor de coagulare.

Hormonii progestativi

Hormonii cu acţiune progestativă sînt reprezentaţi prin **progesteron** şi **17-hidroxiprogesteron.**

În perioada ciclului ovarian şi în primul trimestru de sarcină, progesteronul este secretat aproape în întregime de **corpul galben.** În ultimele 2 trimestre de sarcină, această funcţie este preluată de placentă. Progesteronul reprezintă un produs intermediar al biosintezei steroizilor la nivelul tuturor ţesuturilor care secretă hormoni steroizi. Cantităţi reduse de progesteron pot pătrunde în circulaţia sangvină din testicule şi din corticosuprarenală.

17-hidroxiprogesteronul este secretat de foliculii ovarieni concomitent cu estrogenii.

Circa 45% din progesteron este legat de **transcortină,** iar 50% — de **albumine.** Aproximativ 1–2% se află sub formă liberă. Progesteronul are o perioadă de înjumătăţire scurtă, fiind transformat la nivelul ficatului în **pregnanediol,** care este conjugat cu acidul glucouronic şi excretat în urină.

Organele de bază ale progesteronului sînt: **uterul, glandele mamare şi creierul.**

Funcţia principală a progesteronului constă în a transforma faza proliferativă a endometrului în fază **secretorie** în vederea pregătirii implantării blastocistului (stadiul de blastulă a ovulului în diviziune). De asemenea, progesteronul manifestă

un efect antiestrogenic, **diminuînd** frecvenţa de **contracţie a miometrului** uterin şi sensibilitatea lui la ocitocină, evitînd expulzia oului implantat. Acest efect se realizează prin hiperpolarizarea membranei. Diminuarea motilităţii uterului se realizează şi prin **scăderea numărului de receptori pentru estrogeni** din endometru şi prin intensificarea transformării estrogenilor în compuşi cu activitate mai redusă.

Stimulează **creşterea şi dezvoltarea glandelor mamare** prin dezvoltarea lobulilor şi alveolelor glandelor mamare şi susţine funcţia de secreţie a laptelui în perioada lactaţiei. Dozele mari de progesteron inhibă secreţia de LH şi potenţează efectul inhibitor al estrogenilor. La om, injectarea progesteronului **blochează ovulaţia.**

La unele specii de animale, progesteronul diminuează necesarul de estrogeni pentru a induce comportamentul estral (de călduri).

Asupra **metabolismului proteic,** are un **efect catabolic.** Acest efect este important pentru sarcină, deoarece mobilizează aminoacizii mamei pentru creşterea fătului. Efectul este **termogenetic,** fiindcă provoacă creşterea temperaturii corpului cu 0,3–0,5°C în perioada ovulaţiei.

Alţi hormoni ovarieni

Relaxina este un polipeptid care relaxează ligamentele simfizei pubiene şi alte articulaţii pelviene. Este secretat de corpul galben, iar în timpul sarcinii, şi de placentă. În timpul naşterii, dilată colul uterin, facilitînd parturiţia. Numărul de receptori miometrali pentru relaxină creşte sub influenţa estrogenilor.

Androgenii sînt prezenţi şi în organismul femeii, provenind fie din secreţia ovariană, corticosuprarenaliană şi în timpul sarcinii prin secreţie placentară, fie şi prin conversie extraglandulară (ficat, ţesut adipos, organe ţintă) a unor precursori sterolici. Ovarul secretă 3 hormoni androgeni: **androstendiolul, testosteronul şi dehidroepiandrosteron.** Androstendiolul serveşte ca precursor de estronă şi testosteron (fig. 236), care se produce extraglandular. La nivelul ovarului, androgenii sînt sintetizaţi în celulele stromale, în teaca foliculilor şi în corpii galbeni. Stroma sintetizează predominant testosteronul, iar celulele foliculare sintetizează predominant androstendionul. Concentraţia testosteronului creşte în timpul sarcinii.

Efectele androgenilor în organismul femeii în condiţii fiziologice sînt: verificarea creşterii pilozităţii axilare şi pubiene (în aceste zone, creşterea pilozităţii este stimulată şi de estrogeni); menţinerea libidoului constituie precursori ai estrogenilor, în biosinteza ovariană şi în conversia extraglandulară.

Reglarea ciclului ovarian

Această reglare a fost analizată în capitolul Tratarea gonadotropinelor (p. 304). Reamintim că secreţia gonadotropinelor se poate realiza numai în urma secreţiei pulsatorii, şi nu continue, a GnRH. **Frecvenţa** descărcărilor pulsatorii este **stimulată de estrogeni, adrenalină şi noradrenalină,** iar **scăderea frecvenţei** este determinată de **progesteron, testosteron** şi de unele substanţe opiacee cum ar fi cazul **encefalinelor** şi a **beta-endorfinei.** Deoarece prezenţa continuă a GnRH desensibilizează celulele gonadotrofe, producătoare de LH, s-a recomandat utilizarea GnRH în concentraţie mărită, care să acţioneze continuu, ca un agent contraceptiv.

Menopauza

La vîrsta de 40–50 de ani ciclul sexual devine neregulat; apar multe cicluri anovulatorii, în care este prezentă numai hemoragia, fără formarea corpului galben. După cîteva luni sau ani, ciclurile dispar complet. Dispariţia ciclurilor se numeşte **menopauză**. Cauza menopauzei pare a fi determinată de „epuizarea ovarelor". Odată cu înaintarea în vîrstă, numărul foliculilor primordiali a diminuat tot mai mult, ca urmare a ovulaţiei lunare şi în special a atreziei. Din această cauză producţia de estrogeni scade tot mai mult. Scăderea estrogenilor sub o valoare critică nu va mai putea inhiba secreţia de FSH şi LH în măsură să determine variaţiile ciclice. Ca urmare FSH şi LH (în special FSH) se secretă în cantitate mare şi continuă. După menopauză, producerea estrogenilor sub valoare critică are loc un timp relativ scurt, după care scade aproape la zero. Întreruperea secreţiei de estrogeni determină o serie de tulburări psihice: iritabilitate, oboseală, anxietate şi uneori chiar psihoze. Se combat prin administrarea de estrogeni şi androgeni, care ulterior se reduc progresiv.

GESTAŢIA ŞI LACTAŢIA

În timpul ovulaţiei, ovulul este proiectat în cavitatea peritoneală, de unde este captat prin capetele franjurate ale trompelor uterine cu ajutorul mişcării cililor, care sînt intensificate de estrogeni. Ovulul produs într-un ovar poate fi captat şi de trompa uterină de partea opusă.

Fertilizarea ovulului are loc după pătrunderea lui în porţiunea distală a trompei uterine.

Datorită distanţei mari, pe care o au de străbătut spermatozoizii ejaculaţi în vagin, la nivelul ampulei trompei uterine ajunge numai cîte un spermatozoid din fiecare milion ejaculaţi. Sub influenţa **estrogenilor**, care se secretă în cantitate mărită în faza foliculară tardivă, **mucusul cervical devine lichid**, iar în absenţa estrogenilor sau sub influenţa **progesteronului, devine vîscos**, ceea ce îngreuiază transportul spermatozoizilor. Contracţiile puternice ale uterului pot facilita deplasarea spermatozoizilor, făcînd posibilă ajungerea lor în trompa uterină după 5–60 minute de la ejaculare. **Prostaglandinele** din spermă **şi ocitocina**, eliberată de femeie în timpul actului sexual, favorizează contracţia uterului. **Receptorii alfa-adrenergici** ai simpaticului, a căror număr creşte sub influenţa estrogenilor, **în urma activării**, intensifică contracţia muşchilor netezi ai trompelor uterine, **favorizînd**, de asemenea, **transportul spermatozoizilor**. La nivelul trompelor uterine se produce **capacitarea** (potenţarea) spermatozoizilor, care va permite penetrarea ovulului. Prin capacitare, de fapt creşte activitatea flagelului, după care spermatozoidul se fixează de zona pelucidă a ovulului prin interacţiunea dintre **receptorii spermatici** ai zonei pelucide şi **proteina fixatoare a ovulului**, de pe membrana plasmatică a spermatozoidului. În urma acestei cuplări, are loc **ruperea acrozomului**, un organit asemănător lizozomului, localizat în capul spermatozoidului, rupere, care este urmată de eliberarea mai multor enzime, printre care şi a unei **enzime proteolitice de tipul tripsinei**, numită **acrozina** (de la acrozom). Ea facilitează penetrarea spermatozoidului în ovul. Cînd un spermatozoid atinge membrana ovulului, se contopeşte cu aceasta, şi astfel se **compensează reducerea**

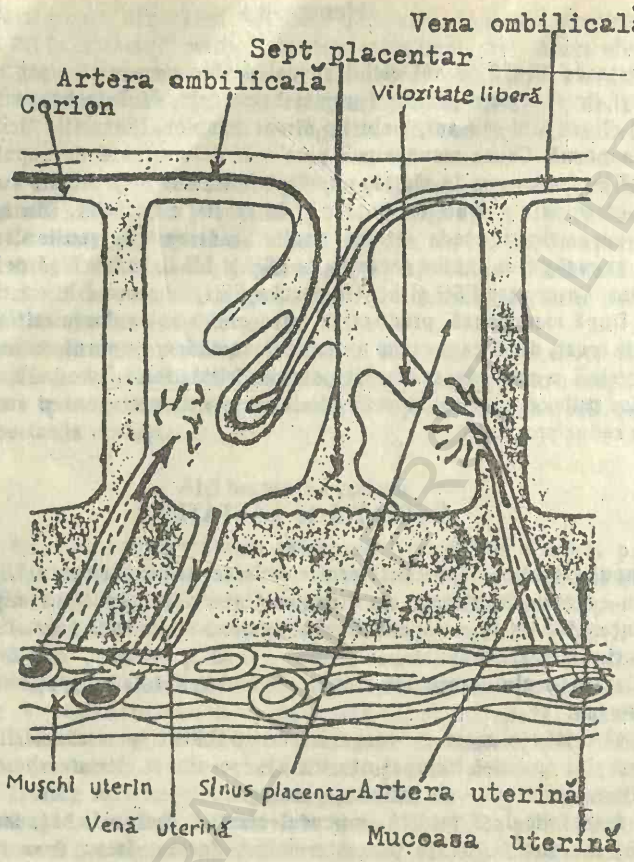


Fig. 237. Organizarea placentei

potențialului de membrană al ovulului. Compensarea împiedică polispermia, adică fertilizarea ovulului prin mai mulți spermatozoizi. Modificarea tranzitorie a potențialului de membrană este urmată de modificarea structurală a zonei pellucide, care va asigura protecția definitivă împotriva polispermiei. Fuziunea membranelor ovulului și a spermatozoizilor activează celulele, fapt ce declanșează începerea dezvoltării embrionului.

Transportul ovulului fecundat în uter are loc în decurs de 3–4 zile, timp în care decurge divizarea intensă a lui, pînă ajunge în stadiul de blastocist (circa 100 celule). Substanțele nutritive, necesare ovulului în diviziune, sînt luate din secrețiile glandelor trompelor uterine. Timpul necesar ajungerii blastocistului în uter, este determinat de efectele antagonice ale estrogenilor și progesteronului asupra motilității trompelor uterine; odată cu mărirea concentrației progesteronului, în timpul fazei luteale, crește numărul **receptorilor beta-adrenergici**, prin excitarea cărora se produce **relaxarea** mușchiului istmului și se permite trecerea masei embrionare în uter.

După ce ovulul în dezvoltare ajunge în uter, el rămîne în cavitatea lui încă 4–5 zile, după care are loc **nidarea** în endometrul uterin. **Nidarea este facilitată** de creşterea concentraţiei **progesteronului**; extirparea corpului galben sau blocarea secreţiei progesteronului împiedică nidarea. Nidarea se realizează sub acţiunea enzimelor proteolitice, secretate de trofoblast. Lichidul şi substanţele nutritive, apărute în urma proteolizei, sînt absorbite prin fagocitoză de trofoblast şi transmise în blastocist.

După ce a avut loc nidarea, celulele trofoblastului şi straturile de sub el proliferează rapid; acestea vor forma placenta fetală (fig. 237).

Rolul nutritiv al placentei

În săptămîna a treia de la fertilizare, în vilozităţile coriale începe să circule sîngele din sistemul vascular al embrionului. Vilozităţile coriale vascularizate proemină în sinusurile placentare, în care se varsă sîngele matern, adus prin arterele uterine.

Funcţia majoră a placentei constă în permiterea difuziei materiilor nutritive, electroliţilor şi a oxigenului din sîngele matern în cel fetal şi difuzia cataboliţilor de la făt în sîngele matern. Deci, la nivelul placentei nu are loc un amestec de sînge matern cu cel fetal. Uneori apar rupturi la nivelul placentei, care permit trecerea sîngelui fetal în cel matern şi invers.

În primele luni de sarcină placenta îşi măreşte considerabil dimensiunile, în timp ce fătul rămîne relativ mic. În această perioadă, placenta depozitează cantităţi apreciabile de **substanţe nutritive**: proteine, glicogen, Ca, Fe etc., care vor fi utilizate de făt în lunile următoare. Deci, în primele luni de sarcină placenta îndeplineşte aproape aceleaşi **funcţii**, pe care la adult le realizează **ficatul**.

Factorii hormonali în decursul gestaţiei

La om, placenta are şi funcţie endocrină, secretînd cantităţi mari de hormoni **steroizi şi proteici**. În timpul sarcinii, ea secretă cantităţi mari de gonadotropină corionică, estrogeni, progesteron şi lactogenul placentar, denumit în ultimul timp **somatomamotropina corionică**.

Extractele placentare conţin şi **activitate tirotropă (TSH)**, provocînd creşterea tiroidei în perioada sarcinii. Activitatea TSH-like se datorează gonadotropinei corionice umane (hCG). De asemenea, secretă 2 **substanţe endorphine-like**, cu rol neprecizat, **gonadoliberina (GnRH)**, **inhibina** şi **relaxina**. Rolul endocrin al placentei este diferit la diverse specii de animale. La femeie, **după circa 6–7 săptămîni** de gestaţie, placenta poate secreta cantităţi suficiente de progesteron şi estrogeni, care să poată **menţine sarcina** şi în lipsa corpului galben (ovariectomie), în timp ce la iepure, pisică, cîine etc. ovariectomia sau hipofizectomia provoacă avortul în orice perioadă de sarcină.

Gonadotropina corionică umană (hCG). Rolul ei în persistenţa corpului galben şi în evitarea apariţiei menstruaţiei

La femeie, după 14 zile de la ovulaţie, are loc menstruaţia. Dacă aceasta s-ar produce după nidarea oului, gestaţia s-ar întrerupe. Prevenirea apariţiei menstruaţiei are loc prin hormonul placentar, denumit **gonadotropina corionică umană (hCG)**.

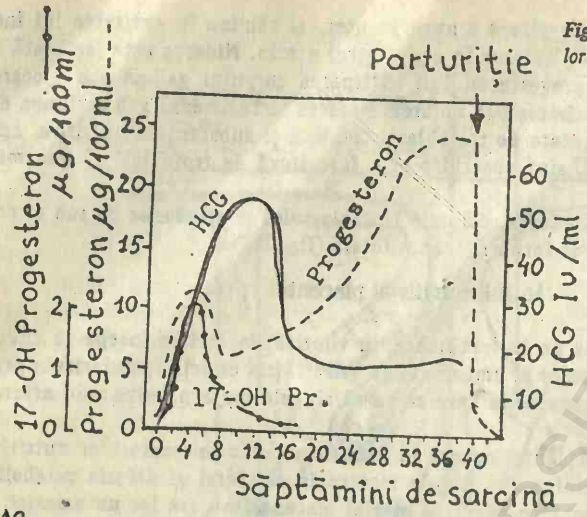


Fig. 238. Concentrația hormonilor în decursul sarcinii (Guyton)

hCG este o glicoproteină produsă de celulele trofoblastului. După cum se observă în fig. 238, concentrația acestui hormon crește chiar din prima săptămînă de sarcină, atinge o valoare maximă în luna a treia de sarcină, după care scade, dar se menține în tot cursul perioadei de gestație.

hCG este, în primul rînd, un hormon luteotrop, prezentînd multe asemănări funcționale cu LH hipofizar, dar prezintă și o activitate redusă a FSH. Prezența hormonului în sînge poate fi evidențiată după 6 zile de sarcină, iar în urină, după 14 zile de la fecundare. Ficatul și rinichiul fetal secretă, de asemenea, cantități reduse de hCG.

hCG menține corpul galben în primele luni de sarcină, intensificînd secreția de estrogeni și progesteron. Acești hormoni în exces determină o continuare a creșterii endometrului uterin, cu depozitarea substanțelor nutritive, necesare dezvoltării timpurii a placentei și a altor țesuturi fetale. După circa 8 săptămîni de sarcină, funcția corpului galben începe să involueze, dar persistă în tot cursul sarcinii. Dacă se extirpă corpul galben înainte de circa 6 săptămîni, are loc avortul spontan; după acest interval placenta secretă cantități suficiente de estrogeni și progesteron.

hCG acționează stimulator și asupra glandei interstițiale fetale, determinînd secreția de testosteron; testosteronul intervine în formarea organelor sexuale masculine, iar spre sfîrșitul sarcinii determină descinderea testiculelor în scrotum.

Controlul secreției de hCG este asigurat de GnRH placentar, care stimulează secreția de hCG și de inhibina placentară care inhibă.

Hormonul lactogen placentar la om, denumit în prezent somatomamotropina corionică (hCS), este secretat de trofoblast începînd cu săptămîna a treia de sarcină, după care rata sa de secreție crește în tot restul perioadei de gestație. Are funcție lactogenă și un slab efect somatotrop (stimulator al creșterii). Din punct de vedere chimic, se aseamănă în bună parte cu STH. Spre deosebire de hCS, a cărui concentrație crește în decursul sarcinii, secreția STH, de către hipofiza mamei, nu crește, ci scade sub acțiunea hCS. Funcția STH ar fi suplinită de hCS, care funcționează ca „hormon de creștere matern al sarcinii", asigurînd substanțele

nutritive necesare fătului, prin diminuarea consumului de glucoză şi accentuarea lipolizei în corpul matern. Prin diminuarea consumului de glucoză a organismului mamei, hCS ar putea fi răspunzător de aşa-numitul **diabet de sarcină**, care apare la unele femei gravide. hCS reţine K^+ şi Ca^{++}.

hCS se pare că **prepară glanda mamară în vederea lactaţiei**, contribuind la creşterea ei în perioada sacrinii.

Estrogenii placentari

Ca şi corpul galben, placenta secretă estrogeni şi progesteron (fig. 238, 239). Secreţia lor creşte continuu pînă la naştere. Cantităţi mari de estrogeni şi progesteron inhibă prin feedback negativ secreţia gonadotropinelor hipofizare şi prin aceasta sistează activitatea ciclică ovariană.

În steroidogeneză, placenta formează împreună cu fetusul o **unitate feto-placentară** (fig. 240). Placenta sintetizează pregnenolon şi progesteron. O parte din progesteron pătrunde prin circulaţia fetală în suprarenala fetusului, care va sintetiza **cortizolul** şi **corticosteronul**. O parte din pregnenolonul matern pătrunde în suprarenala fetală, unde, împreună cu pregnenolonul sintetizat de ficatul fetal, for-

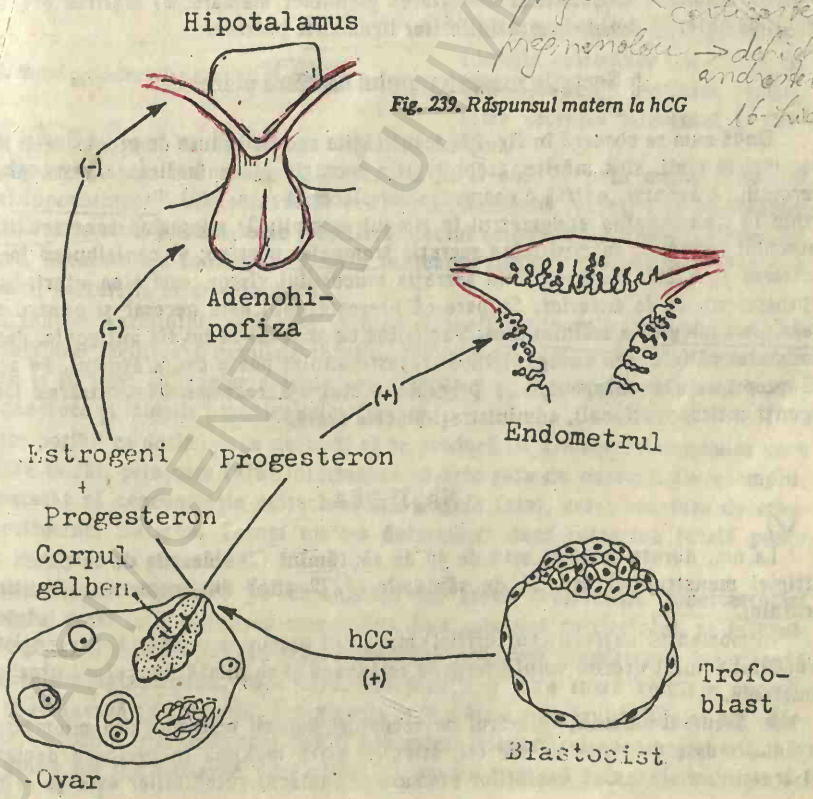


Fig. 239. Răspunsul matern la hCG

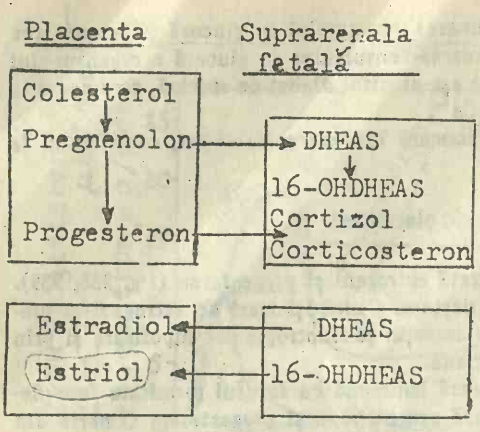


Fig. 240. Interrelaţia feto-placentară în steroidogeneză

mează dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) şi 16-hidroxidehidroepiandrosteron sulfat (16-OHDHEAS). O parte din acest compus, se sintetizează şi în ficatul fetal. La nivelul placentei, din DHEAS se formează estradiolul, iar din 16-OHDEAS — estriolul. Principalul estrogen placentar este estriolul, şi nu estradiolul.

Producţia estriolului fetal este controlată de ACTH-ul fetal.

Estrogenii măresc circulaţia placentară. E posibil ca acest fenomen să fie utilizat de făt în vederea asigurării unei circulaţii placentare, care să-i asigure supravieţuirea.

În decursul sarcinii, cantităţile sporite de steroizi estrogeni determină: 1) mărirea uterului; 2) creşterea şi dezvoltarea glandelor mamare; 3) mărirea organelor genitale externe şi 4) relaxarea diferitor ligamente pelvine.

Secreţia progesteronului de către placentă

După cum se observă în fig. 238, cantităţile relativ reduse de progesteron la începutul sarcinii, sînt mărite, treptat, prin secreţia placentară. În sinteza progesteronului placentar, există o cooperare făt-placentă (fig. 240). Progesteronul intervine: 1) transformînd endometrul în timpul sarcinii; 2) micşorînd contractilitatea uterului gravid; 3) intensificînd secreţia trompelor uterine; 4) contribuind la dezvoltarea glandelor mamare. Prin secreţia mucusului vîscos, cavitatea uterină este aproape izolată de exterior. Se pare că progesteronul este necesar şi pentru tolerarea imunologică a embrionului. S-ar putea ca şi fătul să nu fie antigenic, dar s-a constatat că folosirea antagoniştilor progesteronului poate cauza avortul. Pe această proprietate a antagoniştilor progesteronului s-a recomandat utilizarea lor ca agenţi anticoncepţionali, administraţi pe cale orală.

NAŞTEREA

La om, durata sarcinii este de 40 de săptămîni (284 de zile de la prima zi a ultimei menstruaţii) sau 38 de săptămîni (270 zile) din momentul fertilizării ovulului.

În momentul naşterii (parturiţiei) muşchiul uterin se comportă diferenţiat de muşchiul colului uterin: colul uterin se relaxează şi se dilată, iar corpul uterin, se contractă.

În decursul sarcinii, numărul de receptori pentru ocitocină din miometru şi deciduă creşte de circa 150 de ori, atingînd cifra maximă în perioada declanşării travaliului. În cazul naşterilor premature numărul receptorilor este şi el mic-

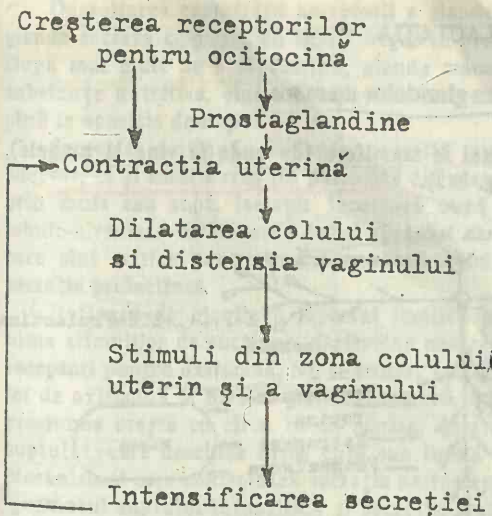


Fig. 241. Rolul ocitocinei în parturiţie (Ganong)

şorat. După cum vom vedea în continuare, după naştere numărul de receptori pentru ocitocină din miometru scade, din care cauză ocitocina, eliberată în timpul suptului, nu va determina contracţia uterului.

Creşterea receptorilor pentru ocitocină în perioada sarcinii, este determinată de estrogeni şi de distensia uterului. Progesteronul micşorează numărul de receptori.

La începutul travaliului, concentraţia ocitocinei nu este mare, dar datorită numărului mărit de receptori, s-ar putea declanşa contracţia uterului. Din cauza contracţiilor uterine, se dilată colul uterin, care intensifică secreţia ocitocinei (fig. 241). Se declanşează un feedback pozitiv, între secreţia ocitocinei şi contracţia uterină, care va determina expulsia fătului.

Ocitocina intensifică contracţia uterului pe 2 căi: 1) prin acţiune directă asupra muşchiului, iniţiind contracţia şi 2) prin stimularea secreţiei de prostaglandine din endometrul gestant, care amplifică efectul ocitocinei. Ambele procese sînt necesare, deoarece s-a constatat că, prin inhibarea sintezei prostaglandinelor şi a ocitocinei, parturiţia este prelungită.

În timpul travaliului, reflexele spinale şi contracţiile voluntare ale muşchilor abdominali facilitează expulsia fătului. Totuşi s-a constatat că naşterea poate avea loc şi în lipsa reflexelor spinale sau voluntare şi a secreţiei reflexe a ocitocinei, deoarece şi femeile paraplegice pot naşte.

Este posibil ca declanşarea naşterii să se producă ca urmare a semnalelor care pleacă de la făt, prin care fătul informează că este gata de naştere. De exemplu, s-a constatat că concentraţia ocitocinei din sîngele fetal, creşte înainte de creşterea ocitocinei materne. Totuşi nu s-a determinat dacă ocitocina fetală poate ajunge la miometru şi deciduă.

Experienţele efectuate pe organismul oii arată intervenţia hipersecreţiei cortizolului fetal în declanşarea travaliului. Sub acţiunea cortizolului, se intensifică secreţia estrogenilor. Creşterea raportului estrogeni/progesteron favorizează formarea prostaglandinelor, care formează joncţiuni laxe între celulele miometrului şi relaxează colul uterin. Joncţiunile laxe măresc numărul celulelor care răspund la ocitocină. Aceşti agenţi pot fi promotori imediaţi ai contracţiei uterine. Fătul uman nu semnalizează pregătirea lui pentru naştere prin hipersecreţie de cortizol.

Dezvoltarea glandelor mamare

Clandele mamare, prezente numai la mamifere (de unde le vine şi numele), solicită prezenţa multor hormoni (fig. 242).

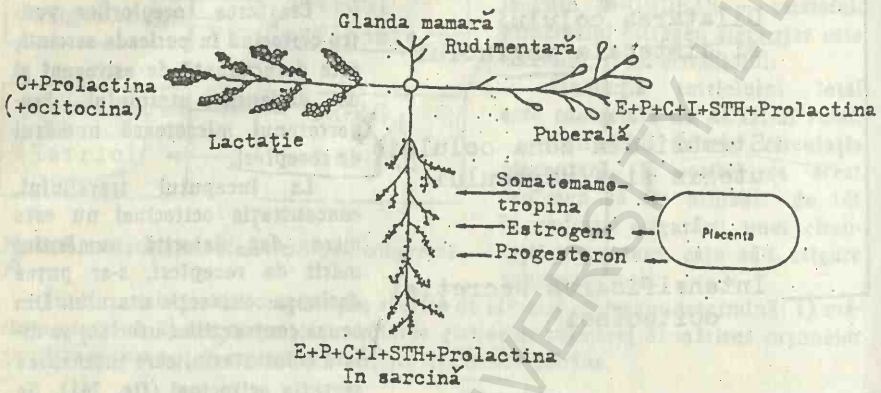


Fig. 242. Controlul hormonal al dezvoltării glandei mamare şi a lactaţiei la şobolan. Estrogenii (E), progesteronul (P) şi prolactina, în prezenţa glucocorticoizilor (C), insulinei (I) şi STH, determină dezvoltarea glandei mamare la pubertate (partea dreaptă). În timpul sarcinii, toţi aceşti hormoni determină dezvoltarea completă a glandei şi o cantitate redusă de secreţie lactată (jos). După naştere, creşterea concentraţiei prolactinei şi scăderea concentraţiei E şi P determină secreţia lactată, iar în prezenţa oxitocinei, cauzează ejecţia laptelui. Mamotropina corionică, secretată de placentă, este analoagă cu hCS; ea suplimentează acţiunea prolactinei (Ganong)

Estrogenii (E) sînt responsabili de dezvoltarea canalelor galactofore, iar progesteronul (P), de dezvoltarea lobulilor. La şobolan, dezvoltarea glandei mamare necesită prezenţa prolactinei, care la om nu se ştie dacă intervine în acest proces. La şobolanii hipofizectomizaţi, dezvoltarea glandelor mamare sub acţiunea E şi P, necesită prezenţa glucocorticoizilor (C), insulinei (I), STH, hormonilor, care nu pot cauza direct creşterea glandei mamare.

În timpul sarcinii, datorită cantităţilor mari de E, P, prolactinei şi a somatomamotropinei placentare, are loc dezvoltarea lobulo-alveolară completă a mamelelor.

Secreţia şi ejecţia laptelui

Secreţia lactată depinde, în primul rînd, de stimularea episodică (ciclică) a glandei cu doze mari de prolactină. Glucocorticoizii şi insulina au un rol permisiv.

Aceşti hormoni, prezenţi din abundenţă în ultima perioadă de sarcină, nu influenţează lactaţia. Lactaţia apare, cu precădere, după parturiţie, datorită înlăturării efectului inhibitor al E şi P asupra secreţiei lactate. După naştere, ca urmare a scăderii considerabile a E şi P, efectul lor inhibitor este înlăturat, iar numărul receptorilor prolactinici din epiteliul alveolar poate creşte de circa 20 de ori.

Dezvoltarea capacității secretorii a glandei mamare reclamă un timp. Inițial, glanda secretă colostru, un lichid bogat în proteine, dar sărac în lactoză și lipide. După mai mult de o săptămînă, glanda mamară secretă laptele matur, bogat în substanțe nutritive, electroliți și vitamine, ce asigură dezvoltarea nou-născutului pînă la apariția dentiției.

Secreția continuă de lapte necesită nu numai un echipament hormonal adecvat, ci și înlăturarea lui periodică din glanda mamară. În lipsa golirii mamelei prin muls sau supt, lactația încetează după circa o săptămînă, iar structurile lobulo-alveolare involuează. Actul suptului declanșează 2 reflexe neuroendocrine, care sînt critice pentru menținerea lactației: reflexul de ejecție a laptelui și secreția prolactinei.

1. Reflexul de ejecție a laptelui implică participarea oxitocinei, secretată în urma stimulilor de sucțiune. Oxitocina contractă celulele mioepiteliale, dotate cu receptori pentru oxitocină. Nu se cunosc factorii care controlează sinteza receptorilor de oxitocină la nivelul glandei mamare. Prin contracția celulelor mioepiteliale, presiunea crește cu circa 10–20 mmHg, determinînd expulzia laptelui prin actul suptului, care deschide niște cute sub forma unor valvule pe areola mamelonară. Mecanismul care controlează secreția oxitocinei este reprezentat în fig. 216.

2. Actul suptului intensifică și secreția prolactinei (PRL). Creșterea prolactinemiei poate fi de 10 ori mai mare, într-un interval de cîteva minute (fig. 212). Deși actul de sucțiune declanșează secreția atît a oxitocinei, cît și a PRL, controlul secreției lor se realizează prin mecanisme diferite (fig. 212). Stimulii emoționali care declanșează secreția oxitocinei, nu afectează secreția PRL. Secreția episodică a PRL nu intervine în controlul ejecției laptelui în timpul suptului, ci PRL controlează sinteza lactată, necesară actului următor al sugerii. De aici rezultă că producția lactată este determinată de frecvența suptului sau a mulsului.

2. Secreția prolactinei, urmată de declanșarea lactației, nu trebuie să fie precedată obligatoriu de perioada de gestație. Stimularea repetată a areolei mamare, poate declanșa lactația și la femei care nu au fost gravide niciodată.

De regulă, femeile după parturiție, care nu alăptează, au prima menstruație după circa 6 săptămîni post-partum. În schimb la femeile care alăptează, ciclurile sexuale sînt blocate timp de cîteva luni. Acest blocaj s-ar putea datora efectului inhibitor al PRL asupra secreției pulsatorii a GnRH; a inhibării acțiunii GnRH asupra celulelor gonadotrofe hipofizare și/sau acțiunii antagonice a PRL asupra ovarelor, comparativ cu gonadotropinele. Circa 15% din femei nu ovulează pe toată perioada alaptării.

PARTICULARITĂȚI FUNCȚIONALE ALE PERIOADEI FETALE ȘI NEONATALE

În decursul unei luni de la fertilizarea ovulului, toate organele fătului sînt deja schițate, iar după 3–4 luni, sînt în linii mari la fel cu ale nou-născutului. Totuși dezvoltarea celulară a lor, este departe de a fi completă. Chiar și la naștere sînt structuri, care nu sînt complet dezvoltate: sistemul nervos, rinichiul, ficatul.

Sistemul circulator. Inima începe să se contracte după 4 săptămîni de la fertilizare, cu o frecvență de 65 contracții pe minut, după care crește treptat, ajungînd la 140 înaintea nașterii.

Hematiile nucleate apar după circa 3 săptămîni, iar cele anucleate după 4 săptămîni de dezvoltare intrauterină. O caracteristică specială a sîngelui fetal constă în aceea că el conţine un tip special de hemoglobină, numită **hemoglobină fetală**. Această hemoglobină se combină cu oxigenul la o presiune parţială a oxigenului mult mai scăzută. În felul acesta sîngele fetal poate transporta cu circa 30% mai mult O_2 ca hemoglobina adultă. Concentraţia hemoglobinei fetale este cu 50% mai mare decît cea maternă.

Sistemul respirator. Este evident că în timpul vieţii intrauterine nu poate avea loc respiraţia. Totuşi fătul execută mişcări respiratorii începînd cu sfîrşitul primului trimestru de sarcină. Stimulii tactili şi în special asfixia, determină mişcările respiratorii. În ultimele 3–4 luni de sarcină mişcările respiratorii diminuează treptat. În acest mod se evită pătrunderea la nivelul plămînului fetal a unei cantităţi de lichid amniotic şi meconiu, rezultat din secreţiile gastrointestinale ale fătului.

Sistemul nervos. Majoritatea reflexelor periferice ale fătului sînt prezente după 3–4 luni de sarcină. Totuşi unele din cele mai importante funcţii nervoase superioare rămîn incomplet dezvoltate chiar şi la naştere. Într-adevăr, mielinizarea unor tracturi majore ale SNC devine completă după circa un an de viaţă postnatală, permiţînd motricitatea voluntară, mersul, controlul cortical al micţiunii şi defecaţiei etc.

Tractul gastrointestinal. Încă din a 9-a săptămînă de gestaţie sînt puse în evidenţă vilozităţile intestinale mai întîi disparate, iar după a 14-a săptămînă se găsesc pe tot intestinul subţire. Microvilozităţile de pe enterocite apar după a 8-a–a 10-a săptămîni, denotînd potenţa absorbantă a acestora.

Deglutiţia se manifestă din a 16-a, a 17-a săptămînă, ceea ce permite fătului să ingurgiteze 2–7 ml de lichid amniotic în 24 de ore, cantitate ce va creşte progresiv pe măsura dezvoltării sarcinii, ajungînd la 500 ml pe zi înaintea naşterii. În lichidul amniotic fătul elimină meconiul, rezultat din secreţiile proprii ale tractului digestiv şi din resturile neabsorbite ale lichidului amniotic ingerat.

Dizaharidazele apar după 12–14 săptămîni de sarcină. Amilaza pancreatică s-a pus în evidenţă după a 16-a săptămînă, dar ea nu este prea activă nici după naştere, din care cauză nou-născutul nu poate digera decît dizaharidele.

Funcţia rinichiului. Rinichiul fetal poate excreta urina în uter cam spre sfîrşitul primei jumătăţi a perioadei de sarcină, dar sistemul de control al echilibrului acido-bazic şi a balanţei electrolitice atinge dezvoltarea completă după circa o lună de la naştere.

Ajustarea nou-născutului la viaţa extrauterină

Declanşarea respiraţiei. Cauza primei mişcări respiratorii se pare că este generată pe de o parte de asfixia uşoară produsă în timpul travaliului din cauza: 1) comprimării cordonului ombilical; 2) separarea prematură a placentei; 3) contracţia excesivă a placentei sau 4) anestezia excesivă a mamei, iar pe de altă parte, din cauza semnalelor termice, provocate de expunerea bruscă a pielii la frig. Dacă aceşti stimuli sînt insuficienţi, are loc acumularea treptată a CO_2, care constituie un excitant al centrului respirator, declanşînd respiraţia după un interval de la cîteva secunde pînă la cîteva minute din momentul naşterii.

La omul matur, oprirea respiraţiei timp de circa 4 minute poate cauza moartea organismului, în timp ce fătul poate supravieţui şi 15 minute pînă la declanşarea

respirației. Totuși întîrzierea apariției primei respirații peste 8–10 minute, poate cauza deficiențe cerebrale permanente.

La naștere, frecvența este de circa 40 respirații/minut și un volum de aer curent de 15–16 ml (450–500 ml la adult). În acest fel se realizează un debit ventilator de 640 ml/minut, cantitate ce raportată la o unitate de greutate este de 2 ori mai mare ca la adult.

Modificări ale aparatului circulator. Deoarece în perioada vieții intrauterine, plămînii sînt aproape nefuncționali, iar ficatul este numai parțial funcțional, cantitatea de sînge ce irigă aceste organe este redusă. În același timp, inima este solicitată să pompeze o cantitate mai mare de sînge spre placentă (fig. 243). Sîn-

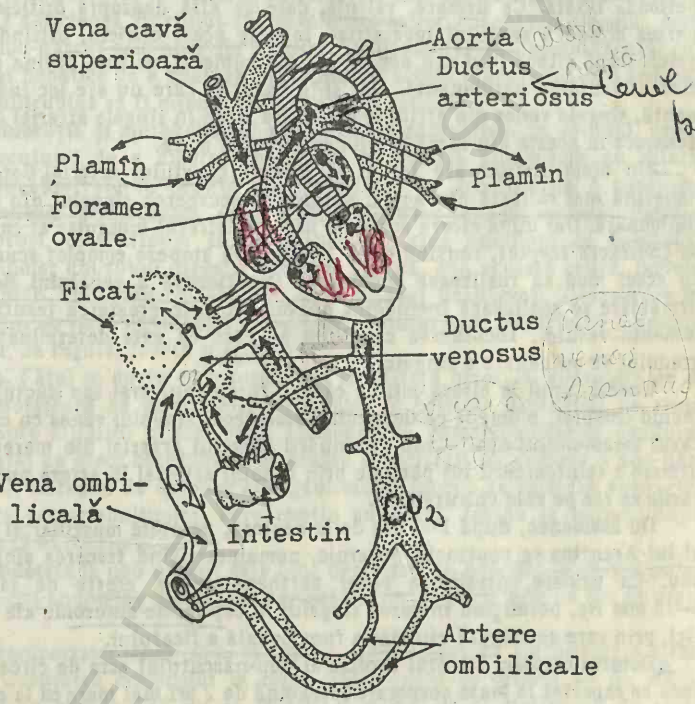


Fig. 243. Circulația fetală

gele oxigenat, care se reîntoarce de la placentă prin vena ombilicală, se varsă prin canalul venos al lui Arantius în vena cavă inferioară, iar în ficat pătrunde o cantitate redusă.

Cea mai mare cantitate de sînge oxigenat, care se varsă în atriul drept prin vena cavă inferioară, trece direct în atriul stîng prin foramen oval – orificiul interatrial Botallo. Deci, sîngele oxigenat la nivelul placentei ajunge cu precădere în ventriculul stîng al inimii, de unde va fi pompat, cu acest grad de oxigenare, numai spre zona capului (prin a. carotide) și a membrelor superioare (a. subclaviculare).

Sîngele neoxigenat, care pătrunde în atriul drept prin vena cavă superioară, ajunge în ventriculul drept, de unde, prin artera pulmonară (volumul de sînge nu

trece prin plămîni) direct în aorta descendentă prin canalul arterial Botallo. Din întreaga cantitate de sînge a fătului doar 55% trece prin placentă, iar restul de 45% trece prin zona periferică a organismului fetal.

— La naştere, scade foarte mult fluxul de sînge al placentei şi se constată o dublare a valorii rezistenţei periferice a vaselor, din care cauză presiunea sangvină din aortă, ventriculul şi atriul stîng, cresc mult.

— În al doilea rînd, ca urmare a distensiei pulmonare după naştere, rezistenţa vasculară pulmonară scade de circa 5 ori. Aceasta determină scăderea presiunii din artera pulmonară, ventriculul şi atriul drept. Presiunea mai scăzută din atriul drept comparativ cu cel stîng, determină o tendinţă de scurgere a sîngelui din atriul stîng în atriul drept, deci în sens invers comparativ cu sensul scurgerii în perioada fetală. Ca urmare, valvula, care se află deasupra orificiului Botallo de partea stîngă a septului interatrial, închide acest orificiu, evitînd scurgerea sîngelui. După cîteva luni sau ani, la 2/3 din subiecţi, valvula devine aderentă, realizînd o închidere permanentă. Dar şi în cazul în care nu are loc închiderea permanentă, sîngele venos din atriul drept nu va trece în sîngele arterial din atriul stîng, deoarece în acesta din urmă presiunea este mai mare.

— Un efect similar are loc şi la nivelul canalului arterial Botallo: presiunea sangvină mai ridicată din aortă, determină scurgerea sîngelui din aortă în artera pulmonară. Dar după cîteva ore de la naştere, stratul muscular al canalului arterial se contractă treptat, reuşind după 1–8 zile să stopeze complet scurgerea sîngelui. În acest mod se realizează **închiderea funcţională a canalului Botallo.** În luna următoare se realizează **închiderea anatomică,** prin creşterea ţesutului fibros spre lumenul vasului. Închiderea canalului se pare că este determinată de creşterea gradului de oxigenare a sîngelui.

Uneori, unul la cîteva mii de cazuri, foramenul oval sau ductul arterial nu se închid complet, moment ce determină amestecul sîngelui venos cu cel arterial – în cazul foramenului oval – sau diminuării sîngelui arterial din marea circulaţie, ca urmare a reîntoarcerii lui parţiale prin canalul arterial în artere pulmonare. Corectările se fac pe cale chirurgicală.

De asemenea, după 1–3 ore de la naştere, peretele muscular al ductului venos al lui Arantius se contractă puternic, nemaipermiţînd trecerea sîngelui la nivelul său. Ca urmare, presiunea venei porthepatice va creşte de la 0 mm Hg la 6–10 mm Hg, permiţînd intrarea sîngelui în capilarele sinusoide ale lobulilor hepatici, prin care se asigură circulaţia funcţională a ficatului.

Debitul cardiac. Debitul cardiac al nou-născutului este de circa 550 ml/minut, ceea ce raportat la masa corporală înseamnă de 2 ori mai mare ca la adult.

Presiunea arterială în prima zi de viaţă extrauterină are o valoare medie de 70/50 mm Hg, iar în următoarele luni aceste valori vor fi de 90/60 mm Hg. În următorii ani, creşterile sînt lente, atingînd valorile adultului doar în perioada adolescenţei.

Echilibrul hidric, acido-bazic şi funcţia rinichiului. Comparativ cu adultul, la nou-născut **rata ingestiei şi excreţiei hidrice** este de circa 7 ori mai mare pe unitate de greutate corporală, de unde rezultă că variaţiile foarte mici ale echilibrului hidric pot cauza perturbări care evoluează rapid. De asemenea, rata metabolică a nou-născutului raportată la unitatea de greutate corporală este de 2 ori mai mare decît la adult. De aici rezultă că la nou-născut se formează o cantitate dublă de acizi, predispunîndu-l la acidoză. În sfîrşit, dezvoltarea funcţională a rinichiului îşi capătă unele performanţe abia la sfîrşitul primei luni de viaţă extrauterină. De

exemplu, față de osmolalitatea plasmei, urina nou-născutului este concentrată doar de 1,5 ori (la adult de 3–4 ori).

În concluzie, luînd în considerație imaturitatea rinichiului împreună cu metabolismul hidric intens și formarea rapidă a acizilor, putem deduce că una din cele mai importante probleme cu care se confruntă nou-născutul, este **acidoza și deshidratarea.**

Funcțiile ficatului. În primele zile de viață extrauterină funcțiile ficatului sînt încă imperfecte, ceea ce se exteriorizează prin: (1) **funcția proteinoformatoare** a ficatului este diminuată, putînd cauza uneori edeme; (2) **funcția gluconeogenetică** a ficatului este foarte deficitară. Ca urmare glicemia poate atinge valori de 30–40 mg%, iar nou-născutul va depinde de rezervele sale lipidice pînă la începerea alimentației; (3) deficiența ficatului în **sinteza factorilor coagulării** sîngelui este evidențiată la nou-născut prin apariția riscului microhemoragiilor postnatale; (4) capacitatea celulei hepatice de a **conjuga bilirubina** cu acidul glucuronic este redusă, din care cauză bilirubina va fi eliminată în cantitate redusă.

Digestia, absorbția și metabolismul substanțelor energetice. În general, capacitatea nou-născutului de a digera, absorbi și metaboliza alimentele nu diferă esențial de cele observate la copilul mai în vîrstă, cu următoarele 3 excepții: (1) secreția **amilazei pancreatice** este deficitară, ceea ce îngreuiază digestia amidonului. Totuși, dizaharidele și monozaharidele sînt asimilate cu ușurință; (2) absorbția lipidelor din tubul digestiv este mai redusă. Din această cauză, laptele mai bogat în lipide, cum este cel de vacă, este utilizat neadecvat; 3) deoarece în primele săptămîni de viață extrauterină funcția ficatului este imperfectă, glicemia este instabilă și, de regulă, foarte scăzută.

Imunitatea. Fătul se naște cu o rezistență imunitară umorală, provenită de la mamă, care-l protejează de agresiunile antigenice în primele săptămîni de viață extrauterină. Spre sfîrșitul primei luni, concentrația gamaglobulinelor copilului scade la jumătate; au efect corespunzător asupra capacității de apărare a nou-născutului. Ulterior, sistemul de apărare al organismului începe să formeze anticorpi, iar concentrația gamaglobulinelor, care conțin anticorpi, revine la normal după 6–20 luni de viață extrauterină.

Sistemul endocrin la nou-născut este bine dezvoltat. În practica medicală nu se întîlnesc disfuncții endocrine în această perioadă a vieții, decît cele ce țin de organismul matern.

Creșterea comportamentală este, în special, o problemă de maturizare a sistemului nervos. Greutatea creierului la copil crește rapid în primul an de viață, iar în al doilea an aproape că nu se modifică, în cel de al treilea an de viață creierul copilului este la fel cu cel al adultului. Fenomenul este determinat de închiderea fontanelelor și suturilor dintre oase, fapt ce împiedică creșterea în volum a cutiei craniene.

La primate, **numărul neuronilor** se definitivează în perioada dezvoltării intrauterine sau în primele faze ale vieții extrauterine (Rakic'85).

Sinapsele interneuronale au putut fi identificate la un interval surprinzător de scurt de la fertilizare: la fătul uman, au fost observate sinapse interneuronale după 8 săptămîni de la fertilizare, crescînd foarte rapid în următoarele săptămîni de gestație. Sinapsele timpurii sînt localizate pe dendrite. Formarea dendritelor are loc după ce axonul a crescut.

Dezvoltarea completă a scoarței cerebrale este atinsă abia după naștere (Eccles'87).

Pînă nu demult se considera că, la mamifere, măduva spinării şi encefalul nu se regenerează în perioada vieţii extrauterine. În prezent a fost evidenţiată capacitatea de regenerare a diferitelor zone encefalice chiar şi la adult. Enumerăm cîteva zone, unde s-a observat acest proces: nucleii septali, n. roşu, hipocampul, corpii geniculaţi laterali, coliculii superiori, scoarţa cerebrală, tractul cerebelotalamic (Eccles). La om, spre deosebire de vertebratele inferioare, regenerarea se produce pe distanţe mici, nedepăşind 50 mm, ceea ce prezintă o mare speranţă, avînd în vedere posibilitatea combinării acestei proprietăţi cu unele tehnici actuale, cum ar fi transplantarea unor ţesuturi nervoase tinere sau aplicarea locală a factorului de creştere a nervului etc.

La mamifere, o mare capacitate de regenerare se observă la nivelul scoarţei cerebrale. Se pare că **astroglia digeră** fragmentele fibrelor sinaptice care se află în degenerare, **generează substanţe trofice**, care declanşează înmugurirea fibrelor vecine şi le **ghidează** spre locurile sinaptice, devenite vacante.

La şobolanii adulţi (3–6 luni), dacă se secţionează toate conexiunile nucleilor septali, apare degenerarea şi dispariţia sinapselor în cîteva zile. Dar după 30 de zile de la operaţie, locurile sinaptice vacante vor fi ocupate prin înmugurirea fibrelor rămase intacte (Raisman).

Nou-născuţii prezintă necesităţi nutritive (aport de calciu, Fe, vitamina C etc.) şi multe alte modificări fiziologice, cum ar fi cele legate de termoreglare, asupra cărora nu insistăm.

EPIFIZA (GLANDA PINEALĂ)

Glanda pineală este o parte componentă a **epitalamusului**, legată printr-o tijă de **comisura posterioară şi comisura habenulară.**

În decursul dezvoltării filogenetice, epifiza s-a transformat din **organ fotoreceptor** (la peşti, amfibieni, reptile), într-un **organ endocrin**, avînd la unele mamifere (mai ales rozătoare) **un rol în adaptarea reproducerii la condiţiile mediului ambiant**, iar la om, **un rol preponderent în modularea excitabilităţii cerebrale** în raport cu condiţiile de mediu extern.

Pinealocitele, celulele principale secretorii ale parenchimului pineal, derivă filogenetic din celulele senzoriale primare, amintind de celule cu con şi bastonaş, avînd origine embriologică neuronală. Echipamentul lor enzimatic este caracteristic sistemului neuroendocrin difuz, fapt ce indică o intensă funcţie secretorie.

Hormonii epifizari

Din punct de vedere chimic, hormonii epifizari pot fi grupaţi în **hormoni indolici şi hormoni peptidici.**

Principalul **compus indolic** este **melatonina**, denumită astfel datorită acţiunii de albire a pielii mormolocilor de broască, ca urmare a agregării melanosomilor în melanofori. Cu toate că extractele din pineala bovinelor albesc pielea amfibienilor (de unde îşi trage numele), se pare că melatonina nu reprezintă un reglator fiziologic al pigmentării tegumentului.

Melatonina, ca şi enzimele implicate în sinteza ei din serotonină, se găseşte la toate vertebratele, inclusiv la om. Este sintetizată de celulele parenchimului epifizei, după care este secretată în sînge şi, în special, în lichidul cefalorahidian

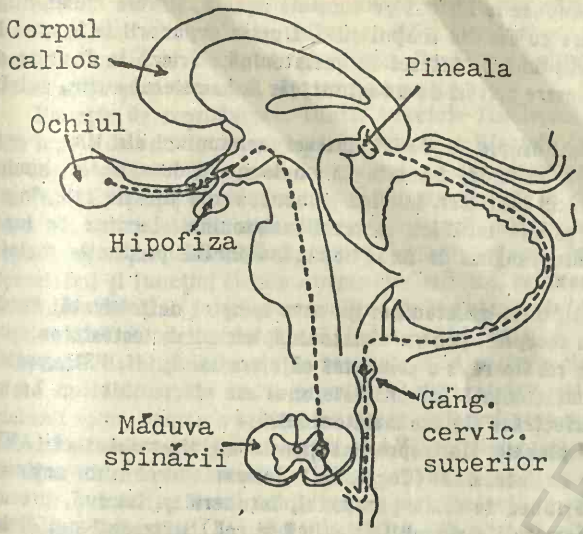


Fig. 244. Inervaţia simpatică a pinealei (Din Ganong)

(LCR), prin intermediul cărora **acţionează** cu precădere **asupra centrilor neuroendocrini şi SNC.** La mamifere, melatonina se sintetizează şi în **retină, glanda Harderian** (glande lacrimale vestigiale la om) şi **intestin.** Prezenţa ei a fost evidenţiată şi în foliculii ovarieni, trombocite şi eritrocite, fără a fi dovedită sinteza ei locală în locurile indicate.

La om, concentraţia sangvină a melatoninei descreşte de la naştere pînă la bătrîneţe. La toate mamiferele studiate, sinteza melatoninei este maximă în cursul nopţii.

Reglarea nervoasă a sintezei melatoninei se face prin fibre simpatice ale ganglionilor cervicali superiori, care formează **nervii conarii.** Lumina inhibă sinteza melatoninei pe cale nervoasă. După cum se observă parţial în fig. 244 semnale optice plecate din retină, ajung în **nucleul suprachiasmatic** hipotalamic prin tractul retinohipotalamic şi geniculato-hipotalamic. De aici, fibrele nucleului SCH trec, prin nucleul paraventricular (PVN) şi hipotalamusul tuberal, în hipotalamusul lateral, care are conexiuni sinaptice cu neuronii preganglionari din coarnele intermediolaterale ale măduvei în segmentele toracale superioare. Fibrele preganglionare sinapsează în ganglionii cervicali superiori, iar fibrele postganglionare ajung la pineală prin nervii conarii, dar şi printr-un contingent de fibre ce inervează iniţial **habenula.** Separat de inervaţia simpatică a pinealei, descrisă mai sus, există şi **fibre cerebro-pineale** cu origine în nucleul PVN, nucleii habenulei, nucleii comisurii posterioare şi în corpii geniculaţi laterali. Prin nucleul PVN trec ambele căi pinealopete: atît calea medulară simpatică, cît şi calea comisurală, prin fibrele directe hipotalamo-pineale.

Efectul luminii. Efectul dominant inhibitor al luminii asupra biosintezei melatoninei rezultă, în primul rînd, prin inhibarea secreţiei noradrenalinei (NA) la nivelul fibrelor postganglionare simpatice, în timp ce întunericul stimulează această eliberare. NA acţionează prin receptorii beta-adrenergici din pineală, mărind cantitatea de AMP_c, care iniţiază secvenţa reacţiilor, ce duc în final la intensificarea sintezei şi secreţiei melatoninei.

Dacă animalele sînt expuse la lumină pe timp de noapte, sinteza melatoninei inhibată este asemănătoare cu cea din timpul zilei. Durata expunerii la lumină în timpul nopţii, necesară suprimării sintezei de melatonină, variază în funcţie de specie: la şobolan sînt necesare pulsări de un minut, iar la hamsterul auriu, pulsări de 5 secunde.

Un alt factor important asupra depresiei sintezei melatoninei din timpul nopţii este **culoarea** (lungimea de undă) **luminii**. La unele specii de animale, lumina albastră are un puternic efect inhibitor. Lumina galbenă, verde şi roşie este, în general, mai puţin eficace asupra inhibării sintezei melatoninei. Lumina de lună, fiind formată îndeosebi din lungimi de undă roşie, nu inhibă producţia melatoninei.

Reglarea umorală a sintezei melatoninei nu este complet definitivată. **Pinealocitele** sînt **prevăzute cu receptori** pentru melatonină, estradiol, testosteron, progesteron şi prolactină. La rozătoare, s-a constatat că estradiolul, LH, FSH, prolactina stimulează secreţia melatoninei, iar progesteronul are efect inhibitor. La om (bărbaţi), estradiolul nu afectează sinteza melatoninei.

Compuşii peptidici ai pinealei sînt reprezentaţi prin **arginin-vasotocină** (AVT) (Milcu, Pavel, Neacşu), **angiotensină** (Coculescu) formată local sub **acţiunea reninei**, sensibilă la privaţiunea de somn paradoxal, întuneric şi lumină, precum şi la variaţiile presiunii osmotice a sîngelui (Haulică şi col.) şi **treonil-seril-lizina** (Orts).

Originea AVT la peşti, amfibieni, reptile şi păsări se poate datora fibrelor nervoase, care au pericarionul localizat în hipotalam, iar la om, AVT are originea în pinealocite.

Reglarea sintezei AVT pare a fi realizată **prin** neurohormonii hipotalamici (de exemplu, **gonadoliberina**) **şi pe cale nervoasă**, efectele lor variind, printre altele, de la o specie la alta. În general, **hormonii peptidici pineali**, în primul rînd AVT, acţionează asupra hipotalamusului, **diminuînd secreţia liberinelor** hipotalamice, urmată de scăderea hormonogenezei adenohipofizare pe toate liniile hormonale cu excepţia prolactinei care creşte. La rîndul lor, **neurohormonii hipotalamici stimulează sinteza hormonilor** peptidici pineali, pe cale umorală sau prin fibre peptidergice comisurale.

Funcţia fiziologică a pinealei

Funcţia de ceas biologic intern. În general, ritmul secreţiei melatoninei şi al arginin-vasotocinei concordă cu ritmul secreţiei altor hormoni. Pe baza corelaţiei ritmului secretor al pinealei cu ritmul activităţii glandelor endocrine sau a altor funcţii neendocrine, s-a sugerat că pineala funcţionează ca un ceas biologic, traducînd impulsurile generate de lumină sau de lipsa ei, într-un semnal hormonal (Wurtman). În acest mod **hormonii epifizari cooperează** alături de nucleul suprachiasmatic hipotalamic, principalul generator de ritmuri biologice, **la sincronizarea** fotoperiodică şi termică circadiană şi sezonieră, a **altor cicluri vitale**, avînd, deci, rol de ceas biologic. În ultima perioadă de timp au fost identificaţi **receptori pentru melatonină**, localizaţi pe neuronii nucleului suprachiasmatic, ceea ce explică posibilitatea intervenţiei melatoninei, în controlul bioritmicităţii, prin intermediul nucleului suprachiasmatic.

Funcţie tranchilizantă. Există date experimentale, care atribuie glandei pineale unele efecte sedative. La pisică, administrarea **melatoninei** în zona preopti-

că, induce somnul. La şobolan, pinealectomia aboleşte periodicitatea somnului paradoxal, iar administrarea subcutanată a melatoninei, prelungeşte durata atît a somnului cu unde lente, cît şi rapide. Rezultatele clinice la om, privind relaţia dintre somn şi melatonină, sînt controversate.

Funcţie de reproducere. Dintre efectele fiziologice mai bine cunoscute sînt cele legate de activitatea glandelor endocrine. Efectele depind de specia de animal, ora administrării şi de sezon. În general, aceste efecte par a fi de natură inhibitorie: inhibă funcţia tiroidei, a corticosuprarenalei şi, în special, funcţia de reproducere. La animalele cu reproducere sezonieră, **hiperfuncţia pinealei întîrzie, de regulă, apariţia pubertăţii.** La aceste animale, efectul luminii şi a căldurii asupra dezvoltării şi funcţiei ciclice a organelor sexuale, se exercită, probabil, prin intermediul epifizei. Expunerea masculilor de hamster acţiunii luminii de lungă durată care inhibă sinteza melatoninei, induce o hipertrofie testiculară, în timp ce întunericul determină involuţia testiculară. Ajustările ciclurilor reproductive sezoniere se datoresc, la multe mamifere, sincronizării activităţii sexuale cu fazele ciclului solar, pentru a asigura naşterea şi dezvoltarea puilor în sezonul cald. Efectul antigonadotrop al melatoninei şi AVT se realizează, probabil, nu direct, ci prin intermediul hipotalamusului, reglînd ritmul secreţiei gonadoliberinei.

La şobolan, efectul inhibitor al melatoninei, se observă numai în perioada instalării pubertăţii. La şobolanii adulţi, atît masculi, cît şi femele, nu s-a observat un efect vizibil al hormonilor indolici.

La om, efectul pinealei asupra dezvoltării gonadelor şi a reproducerii nu a fost dovedit. În perioada pubertăţii nu s-au observat modificări ale concentraţiei melatoninei. La femeie, s-a constatat prin experienţele in vitro că melatonina stimulează sinteza de progesteron de către corpul galben.

Funcţia pinealei în reglarea echilibrului hidroelectrolitic

În favoarea intervenţiei epifizei în reglarea echilibrului hidroelectrolitic pledează mai multe argumente: **sistemul renină-angiotensină** de origine epifizară, **poate regla** la nivelul SNS: 1) **presiunea arterială** (în asociere, în special, **cu aria postrema**); 2) **senzaţia de sete** (în asociere cu **organul subfornical** şi **organul vascular al lamei terminale**); 3) **intensifică secreţia vasopresinei.** De asemenea, pineala conţine **receptori pentru factorul natriuretic atrial.** La om cu **diabetul insipid,** produs de insuficienţa ADH-ului, se **intensifică secreţia** unui peptid de tipul **arginin-vasotocinei,** care la animalele inferioare are rol antidiuretic.

Influenţa pinealei asupra metabolismelor intermediare

Asupra **metabolismului glucidic,** epifiza exercită o **acţiune hipoglicemiantă** prin stimularea secreţiei de insulină şi inhibarea secreţiei glucagonului. La şobolani, iepuri şi miei, pinealectomia induce o creştere moderată a glicemiei şi scăderea toleranţei la glucoză.

Asupra **metabolismului proteic,** exercită un **efect anabolic** prin care stimulează creşterea organismului.

Asupra **metabolismului lipidic,** hormonii epifizari determină o **scădere a colesterolemiei** (Milcu şi col.). Unele peptide epifizare exercită **efecte lipolitice** la iepure şi cobai, dar nu la şobolan, hamster şi pisică. De asemenea, melatonina scade oxidarea glucozei în ţesutul adipos de iepure, iar în ţesutul adipos de şobo-

lan produce creşterea eliberării glicerolului şi acizilor graşi liberi, dar numai în prezenţa noradrenalinei.

ALTE ORGANE ENDOCRINE

În afara hormonilor circulanţi, secretaţi de glande endocrine clasice, un rol important în reglarea marilor funcţii deţin hormonii locali, produşi de **sistemul endocrin difuz.** El a fost identificat iniţial la nivelul epiteliului gastrointestinal, pentru ca ulterior să i se demonstreze prezenţa în numeroase alte ţesuturi şi organe. Asemenea celule secretoare de hormoni locali sînt larg răspîndite în întregul organism, reprezentînd cea de a treia cale efectoare, alături de căile nervoase somatovegetative şi endocrine clasice.

Produşii de secreţie ai celulelor neuroglandulare au structură **aminică, lipidică** sau **polipeptidică.**

Din prima categorie, mai bine cunoscute sînt histamina şi serotonina.

În cea de a doua categorie de hormoni locali au fost incluşi derivaţii acizilor graşi polinesaturaţi de tipul prostaglandinelor, prostaciclinelor, tromboxanilor şi leucotrienelor.

Cea de a treia categorie de hormoni cuprinde toate peptidele biologic active, rezultate din metabolismul diverselor ţesuturi periferice şi centrale, începînd cu hormonii gastrointestinali, kininele plasmatice şi sistemul renină-angiotensină şi sfîrşind cu peptidele opioide, substanţa P, neutrotensina etc. Datorită prezenţei şi secreţiei hormonilor locali de către unele organe specializate, cum sînt creierul, inima, plămînul, rinichiul etc., aceste organe sînt considerate organe endocrine.

Histamina

Histamina este larg răspîndită în aproape toate ţesuturile regnului animal. La om, cele mai mari cantităţi de histamină se găsesc în piele, mucoasa gastrointestinală şi plămîni. Principalul loc de sinteză, stocare şi secreţie este **mastocitul** din adventicea vaselor sangvine. În afara histaminei mastocitare a fost evidenţiat şi un stoc nemastocitar de histamină, identificat în mucoasa gastrointestinală şi ţesutul nervos central.

Eliberarea histaminei din granulele mastocitare este determinată de numeroşi factori de **agresiune tisulară** şi în timpul reacţiilor **alergice.** În cazul terminaţiilor nervoase, eliberarea histaminei apare în urma **depolarizării** membranei.

Acţiunile histaminei sînt multiple. Ele se realizează prin 3 tipuri de receptori histaminici, H_1, H_2 şi H_3, care se găsesc atît în SNC, cît şi în ţesuturile periferice. Majoritatea receptorilor H_3 sînt presinaptici, cu rol de inhibare.

Ca mediator chimic potenţial al fibrelor senzitive histaminergice, histamina endogenă participă la producerea **reacţiilor reflexe de axon** şi la apariţia **senzaţiei de durere.**

Asupra aparatului cardiovascular, histamina determină **vasodilatare** şi **hipotensiune.**

Tot ca hormon local, histamina **stimulează musculatura netedă** gastrointestinală, bronşică şi uterină, precum şi unele **secreţii glandulare** (gastrică, intestinală, pancreatică, salivară, lacrimală).

La nivelul SNC, histamina îndeplineşte rol de mediator chimic la nivelul hipotalamusului, sistemului limbic şi neocortexului. Se pare că la nivelul SNC histamina este implicată în reacţia de trezire şi în reglarea unor hormoni adenohipofizari.

Serotonina (5-HT)

Serotonina sau 5-hidroxitriptamina (5-HT) îndeplineşte, ca şi histamina, rol de neurotransmiţător şi de hormon local. Serotonina este larg răspîndită în regnul vegetal (urzică, prune, nuci etc.); şi animal (glandele salivare ale gasteropodelor, glandele cu venin ale scorpionilor etc.). La mamifere, principalele surse de 5-HT sînt celulele enterocromafine din mucoasa gastrointestinală, mastocitele şi ţesutul nervos central, incluzînd şi retina. Spre deosebire de mastocite, capabile să producă serotonină, trombocitele fac doar oficiul de transportor al acesteia.

Acţiunile fiziofarmacologice ale serotoninei sînt numeroase şi se realizează prin intermediul a 6 tipuri de receptori diferiţi: $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1C}$ şi $5HT_{1D}$, din care unii sînt presinaptici; receptorii $5HT_2$ mediază aglutinarea trombocitelor, contracţia muşchilor netezi şi diverse efecte cerebrale, iar receptorii $5HT_3$, prezenţi în ţesuturile periferice şi encefal, mediază alte efecte.

Asupra vaselor sangvine, 5-HT determină vasoconstricţia arterelor şi venelor din teritoriul splanhnic şi pelvin (de unde şi numele iniţial de vasotonină, care i s-a atribuit) şi vasodilataţia în ţesutul muscular striat şi cutanat, cauzînd vasodilataţie în segmentul cefalic şi roşeaţa feţei.

5-HT stimulează muşchii netezi ai tubului digestiv, uterului şi arborelui bronşic, determinînd creşterea motilităţii tubului digestiv şi bronhoconstricţie şi stimulează secreţiile din teritoriile respective.

5-HT participă la reacţiile tisulare locale de tip capilaroconstrictor, contribuind la realizarea timpului vascular al hemostazei.

La nivel central, îndeplineşte un rol sigur în geneza somnului cu unde lente şi inhibă transmiterea semnalelor algice.

Serotonina din pineală reprezintă precursorul melatoninei.

HORMONII LOCALI LIPIDICI

Provin din acidul gras nesaturat cu 20 atomi de carbon, care conţine un inel de ciclopentan. Au fost izolate iniţial din lichidul seminal şi, datorită originii sale, din glanda prostată. Substanţele respective au fost denumite prostaglandine (von Euler). Ulterior s-a constatat prezenţa lor în majoritatea ţesuturilor şi nu este exclus ca sinteza lor să aibă loc în toate organele corpului.

Prostaglandinele sînt sintetizate din acidul arahidonic şi alţi acizi graşi esenţiali. Aceşti acizi graşi nesaturaţi sînt încorporaţi în fosfolipidele membranare ale celulelor, din care pot fi eliberaţi sub acţiunea fosfolipazei A_2 (fig. 245).

La om, principalul precursor al prostaglandinelor este acidul arahidonic (fig. 246). Acest acid e convertit într-un endoperoxid PGG_2, care, prin 3 căi diferite, se transformă în prostaciclină (PGI_2), prostaglandinele PGE_2, PGF_2 şi PGD_2 şi tromboxanii A_2 şi B_2. Acidul arahidonic este convertit şi în acidul 5-hidroxiperoxieicosatetraenoic (5-HPETE), din care provin leucotrienele. Patru leuco-

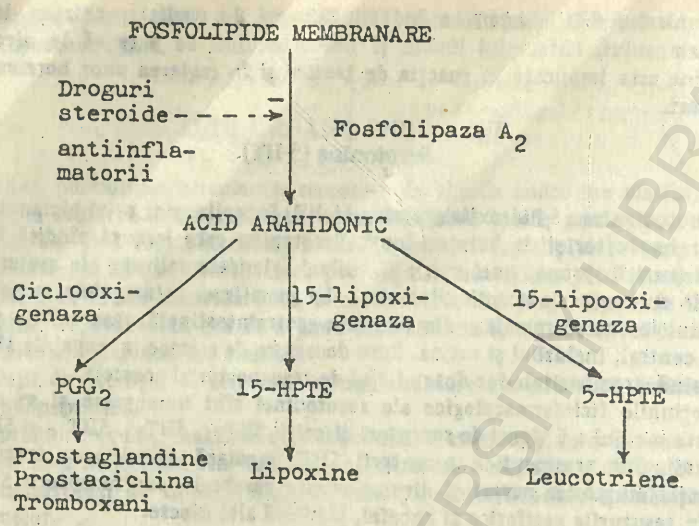


Fig. 245. Principalele substanţe biologic active, derivate din acidul arahidonic. PGG_2 – un endoperoxid; 5-HPTE-acidul 5-hidroxiperoxieicosatetraenoic

triene sînt aminolipide, ele conţin aminoacizi: **leucotriena** C_4 (LTC_4) conţine tripeptidul glutation; LTD_4 conţine glicocolul şi cisteina; LTE_4 conţine cisteina, iar LTF_4 conţine cisteina şi acidul glutamic.

Acidul arahidonic se poate transforma şi în **lipoxine** şi alţi compuşi.

Steroizii antiinflamatori, cum este cazul cortizolului, inhibă eliberarea acidului arahidonic din depozitele fosfolipidelor, prin care blochează formarea leucotrienelor, prostaciclinelor, PGE_2 şi altor prostaglandine şi a tromboxanilor (fig. 245).

Drogurile antiinflamatorii de natură nesteroidă, cum este cazul aspirinei, inhibă ciclooxigenaza, lăsînd calea leucotrienelor intactă (fig. 246).

Leucotrienele, tromboxanii, lipoxinele şi prostaglandinele fac parte din grupa hormonilor locali. Timpul de înjumătăţire este scurt, iar inactivarea lor se produce în diferite ţesuturi.

Leucotrienele se pare că mediază reacţiile alergice şi inflamatorii. Secreţia lor se produce în urma **combinării alergentului specific cu anticorpii IgE** (imunoglobulina E) de pe suprafaţa mastocitelor.

Leucotrienele determină **bronhoconstricţia**, fiind considerate ca principalii mediatori ai fenomenelor clinice din astmul bronşic. De asemenea, determină constricţia arteriolelor, măresc permeabilitatea vasculară şi atrag neutrofilele şi eozinofilele spre focarul inflamator.

Tromboxanul A_2 este sintetizat de trombocite. Provoacă vasoconstricţia şi agregarea trombocitelor. Tromboxanul B_2 este un metabolit al tromboxanului A_2. Formarea lor exagerată, în condiţii de ischemie şi hipoxie, contribuie la **hipercoagulabilitatea** sîngelui şi la trombozarea vaselor sangvine generînd tulburări de irigaţie de diferite grade.

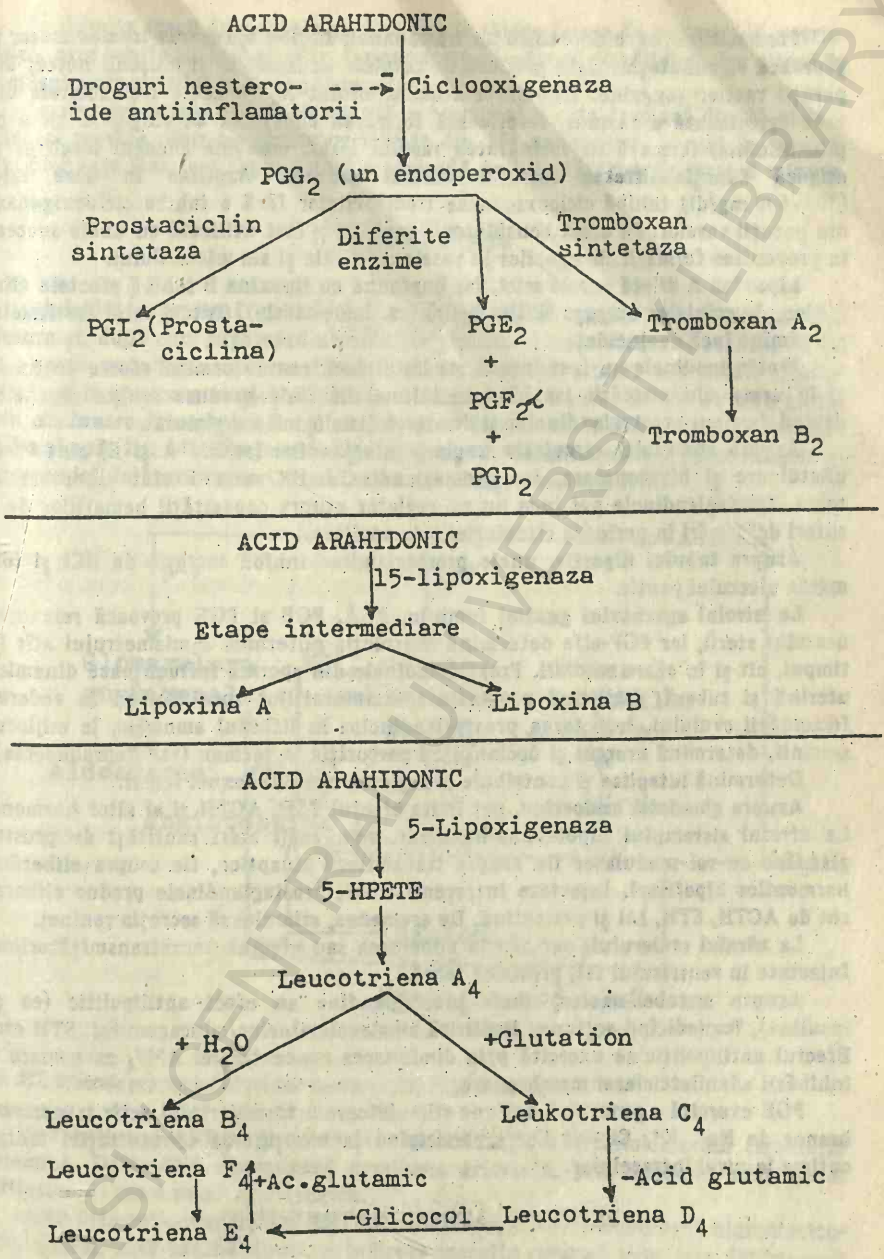


Fig. 246. Biosinteza prostaglandinelor şi a tromboxanilor (sus); a lipoxinelor (la mijloc) şi a leucotrienelor (jos) din acidul arahidonic. Leucotriena C_4 (LTC_4) este transformată în LTD_4 prin îndepărtarea acidului glutamic; LTD_4 este convertită în LTE_4 prin îndepărtarea ulterioară a glicocolului. Leucotriena E_4 poate capta acidul glutamic, formînd leucotriena F_4. 5-HPETE-acidul 5-hidroperoxieicosatetraenoic (Din Ganong)

BCUCLUJ CENTRALA UNIVERSITARA LIBRARY

Prostaciclina, spre deosebire de tromboxani, **inhibă agregarea trombocitelor şi provoacă vasodilataţie. Este produsă de celulele endoteliale** şi muşchii netezi din pereţii vaselor sangvine. Eliberarea tromboxanului A_2 de către trombocitele din zona agresionată a vasului, favorizează formarea cheagului de sînge, în timp ce prostaciclina, formată în vecinătatea vasului lezat, menţine cheagul localizat şi asigură **funcţionalitatea restului vasului sangvin.** Aspirina în doze mici (300–600 mg/dl) inhibă ciclooxigenaza trombocitelor fără a inhiba ciclooxigenaza din pereţii vaselor. Pe acest considerent, aspirina a fost utilizată cu unele succese în prevenirea formării cheagurilor în vasele cerebrale şi ale miocardului.

Lipoxina A dilată vasele mici, iar împreună cu **lipoxina B inhibă efectele citotoxice ale celulelor ucigaşe** (killer celis) (vz. Leucocitele). Totuşi rolul lor fiziologic rămîne încă neelucidat.

Prostaglandinele au fost intens studiate, deoarece determină efecte profunde şi în urma administrării lor în doze infime. Efectele produse asupra organelor depind de tipul prostaglandinelor şi de starea fiziologică a organului.

Asupra **aparatului circulator** unele prostaglandine (seriile A şi E) sînt vasodilatatoare şi hipotensoare, iar prostaglandinele din seria F sînt vasoconstrictoare. Prostaglandinele pot juca un roi reglator asupra capacităţii hematiilor de a suferi deformări în perioada circulaţiei prin capilare.

Asupra **tubului digestiv,** unele prostaglandine inhibă secreţia de HCl şi formarea ulcerului peptic.

La nivelul **aparatului genital** feminin, PGA, PGB şi PGE provoacă relaxarea uterului steril, iar PGF-alfa determină contracţia puternică a miometrului atît în timpul, cît şi în afara sarcinii. Prostaglandinele din spermă influenţează dinamica uterină şi tubară, facilitînd progresia spermatozoizilor spre trompă în vederea fecundării ovulului. Injectarea prostaglandinelor în lichidul amniotic, la mijlocul sarcinii, determină avortul şi declanşează parturiţia la termen (vz. Reproducerea).

Determină luteoliza şi contribuie la reglarea ciclului sexual femel.

Asupra **glandelor endocrine,** pot imita efectul TSH, ACTH şi al altor hormoni. La nivelul sistemului hipotalamo-hipofizar, s-au găsit mari cantităţi de prostaglandine cu rol modulator fie asupra transmiterii sinaptice, fie asupra eliberării hormonilor hipofizari. Injectate intraventricular, prostaglandinele produc eliberarea de ACTH, STH, LH şi prolactină. De asemenea, stimulează secreţia reninei.

La **nivelul creierului,** pot afecta eliberarea sau efectul neurotransmiţătorilor. Injectate în ventriculul III, provoacă febră.

Asupra metabolismelor, unele prostaglandine au efect antilipolitic (ca şi insulina), împiedicînd acţiunea lipolitică a catecolaminelor, glucagonului, STH etc. Efectul antilipolitic se exercită prin diminuarea concentraţiei AMP_c ca urmare a inhibării adenilatciclazei membranare.

PGE exercită o puternică acţiune stimulatoare a **transportului activ transmembranar** de Na^+, K^+, Cl^- şi Ca^{++}, participînd la menţinerea concentraţiei ionice optime la nivel intracelular.

PEPTIDUL ATRIAL NATRIURETIC

Peptidul atrial natriuretic (ANP) este un hormon descoperit recent, care este implicat în reglarea echilibrului sodiului şi al apei. ANP este sintetizat, depozitat şi eliberat, în special, de miocitele atriului drept şi, în mai mică măsură, de atriul stîng.

La diferite specii de animale au fost izolate cîteva forme de polipeptide natriuretice, care conţin un inel similar, format dintr-o legătură disulfidică, dar diferă în numărul aminoacizilor la C- sau N-terminal.

La om, principala formă circulantă a hormonului este formată din 28 aminoacizi, şi provine dintr-un precursor format din 151 aminoacizi. Lansat în circulaţie, ANP este inactivat rapid, avînd o perioadă de înjumătăţire de circa 3 minute.

Efectele fiziologice

Rinichiul reprezintă principalul organ ţintă, la nivelul căruia intensifică diureza şi, după cum sugerează numele, natriureza. Aceste efecte se realizează, pe de o parte, prin intensificarea filtrării glomerulare, ca urmare a dilatării arteriolei aferente şi a constricţiei simultane a arteriolei eferente, iar pe de altă parte, prin diminuarea resorbţiei Na şi a apei, prin care se intensifică în final excreţia de Na şi apă (fig. 247). În felul acesta se ajunge la diminuarea volumului sangvin şi a natremiei, înlăturîndu-se stimulul care a declanşat secreţia ANP.

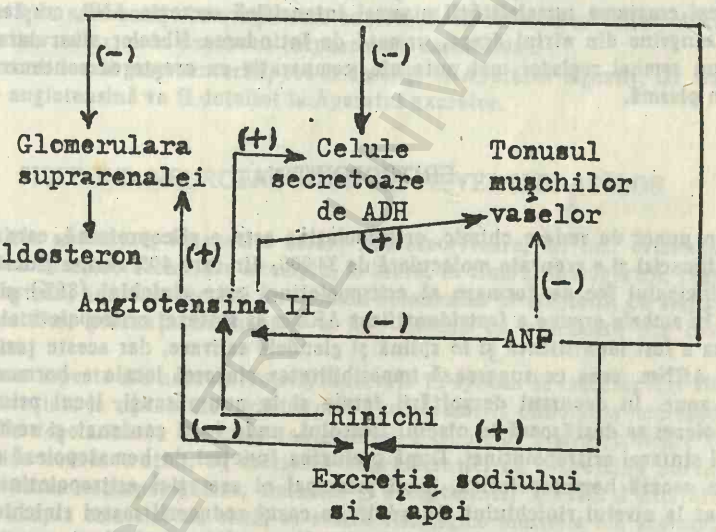


Fig. 247. Efectele peptidului atrial natriuretic (ANP) (Din Goodman)

Sub acţiunea ANP se produce şi o vasodilataţie a arteriolelor din circulaţia sistemică. Deci, ANP diminuează presiunea arterială, prin scăderea rezistenţei periferice, şi cea a volumului sangvin.

ANP interacţionează şi cu alţi hormoni, care reglează echilibrul hidroelectrolitic. Astfel, ANP inhibă direct şi indirect secreţia reninei, prin care diminuează secreţia de aldosteron. De asemenea, ANP acţionează direct asupra corticosuprarenalei, diminuînd efectul stimulator al angiotensinei II asupra steroidogenezei. ANP diminuează sensibilitatea muşchilor netezi din vasele sangvine la acţiunea angio-

tensinei şi efectul angiotensinei asupra setei şi secreţiei de ADH. ANP inhibă secreţia ADH, indusă de deshidratare şi hemoragie. Din cele relatate se poate conchide că acţiunile ANP sînt, în general, contrarii angiotensinei II.

Receptori pentru ANP au fost identificaţi la nivelul zonei glomerulare a corticosuprarenalei, a aparatului juxtaglomerular, a celulelor secretoare de ADH şi a muşchilor netezi din tunica medie a vaselor sangvine. Toate aceste zone reprezintă organele gazdă ale ANP.

Angiotensina II şi ANP au fost evidenţiate şi în adenohipofiză şi encefal. O cale nervoasă, mediată de ANP, proiectează din hipotalamusul anterior şi median, în zonele trunchiului cerebral, implicate în reglarea nervoasă a aparatului cardiovascular. Rolul ANP, la nivelul hipofizei şi a encefalului încă nu a fost stabilit.

Reglarea secreţiei. ANP este secretat în urma întinderii fibrelor musculare atriale, cauzată de creşterea volumului sangvin sau a presiunii venoase, care determină creşterea tensiunii în pereţii atriali. Manipulările experimentale, care determină creşterea volumului venos central, intensifică secreţia ANP. De exemplu, imersia corpului în apă pînă la gît, redistribuie sîngele din plexurile venoase periferice spre vasele toracice, ceea ce intensifică secreţia de ANP. În aceste condiţii diminuează secreţia reninei şi a aldosteronului.

Deşi creşterea osmolalităţii plasmei intensifică secreţia ANP, creşterea presiunii sangvine din atriul drept, urmată de întinderea fibrelor musculare, reprezintă un semnal reglator mai puternic, comparativ cu creşterea concentraţiei de Na^+ din plasmă.

ERITROPOIETINA

Din punct de vedere chimic, eritropoietina este o glicoproteină, care conţine 166 aminoacizi şi o greutate moleculară de 34 000, din care 40% revine glucidelor.

Principalul loc de formare al eritropoietinei este rinichiul (85%) şi ficatul (15%). În ambele organe a fost identificat ARNm al sintezei eritropoietinei. Eritropoietina a fost identificată şi în splină şi glandele salivare, dar aceste ţesuturi nu conţin $ARNm_2$ ceea ce sugerează imposibilitatea sintezei locale a hormonului în aceste zone. În decursul dezvoltării fetale şi la nou-născuţi, locul principal al eritropoiezei se desfăşoară la nivelul ficatului, unde va fi cantonat şi sediul principal al sintezei eritropoietinei. După preluarea funcţiei de hematopoieză de către măduva osoasă hematopoietică, locul principal al secreţiei eritropoietinei, va fi cantonat la nivelul rinichiului. La adult, în cazul reducerii masei rinichiului sau după nefrectomie, ficatul nu poate compensa lipsa eritropoietinei, şi, ca urmare, se instalează anemia. La nivelul rinichiului, secreţia eritropoietinei are loc atît în zona aparatului juxtaglomerular, cît şi în tuburile nefronului. La nivelul ficatului, acest rol este îndeplinit de celulele Kuffer şi de hepatocite.

Eritropoietina determină transformarea unor celule stem (celula matcă) din măogenă în proeritroblaşti. Deşi aceste celule stem se aseamănă cu alte celule, ele prezintă unele diferenţieri şi se numesc celule stem sensibile la eritropoietină. Eritropoietina nu afectează numărul diviziunilor eritroblastice, ci accelerează maturarea normală a eritrocitului, a cărei durată scade de la 5 la 2–4 zile. Acest efect se exercită prin stimularea sintezei ARNm.

Hormonul are o perioadă de înjumătăţire de 5 ore, principalul loc de inactivare al eritropoietinei fiind ficatul.

Reglarea secreției. Stimulul de bază al secreției eritropoietinei este reprezentat de **hipoxie.** Se pare că hipoxia determină eliberarea prostaglandinelor din glomerulii renali, care, la rîndul lor, activează adenilatciclaza, ce declanșează secreția eritropoietinei. Mecanismul declanșării eliberării eritropoietinei de origine extrarenală nu este cunoscut.

Secreția hormonului este facilitată de **alcaloza,** care se instalează la altitudini mari. Secreția eritropoietinei poate fi stimulată de **săruri de cobalt, androgeni,** STH și alți hormoni (glucocorticoizi, T_4, ACTH, LH). Estrogenii se pare că inhibă eritropoieza.

Ca și în cazul secreției reninei, secreția eritropoietinei este **facilitată de catecolamine,** prin mecanismul beta-adrenergic, cu toate că între sistemul renină-angiotensină și sistemul eritropoietinei nu există o legătură.

Există unele date experimentale, care atestă **participarea hipotalamusului** în reglarea eritropoiezei, în sensul că stimularea unor zone hipotalamice, ca în cazul unor tumori cerebrale, induce eliberarea eritropoietinei (Mirand '68). Se pare că nucleul paraventricular hipotalamic are un rol inhibitor asupra secreției eritropoietinei, lezarea lui fiind asociată cu creșterea numărului hematiilor (Hefco, Neacșu, Olariu).

Există de asemenea observații care sugerează că stimularea eritropoiezei s-ar putea realiza reflex, prin excitarea corpusculilor carotidieni.

Hormonii locali gastroenterici, vor fi descriși la Aparatul digestiv, iar sistemul renină – angiotensină va fi detaliat la Aparatul excretor.

SISTEMUL NEUROENDOCRIN AL NEVERTEBRATELOR

Celulele endocrine, în special celule neurosecretoare, au fost evidențiate la majoritatea nevertebratelor. De exemplu, la hidră, în timpul înmuguririi, regenerării sau creșterii, neuronii secretă un **hormon accelerator al creșterii.** La majoritatea nevertebratelor, prezența hormonilor a fost dedusă cu precădere din cercetări morfologice.

Diverse aspecte ale neurosecreției, observate în special la insecte, sînt similare celor evidențiate la vertebrate, printre care enumerăm: 1) eliberarea neurosecreției depinde de depolarizarea electrică sau chimică a celulelor neurosecretoare (CNS); 2) dinamica neurosecreției; 3) asocierea neurosecreției cu o proteină purtătoare; 4) colocalizarea neuropeptidelor, aminelor și acetilcolinei; 5) efectul excitator sau inhibitor asupra celulelor de bază; 6) efecte fiziologice multiple ale aceluiași factor; 7) folosirea AMP_c ca cel de al doilea mesager. Unele neurosecreții ale insectelor sînt înrudite imunologic cu neurosecrețiile vertebratelor (ex. somatostatina; hormonul **diuretic,** sintetizat în ganglionul subesofagian, înrudit cu arginin-vasopresina (hormon **antidiuretic** al mamiferelor).

Totuși, multe aspecte ale neurosecreției insectelor le sînt specifice din cauza: 1) poziției filogenetice a insectelor (reglarea multiplă neurohormonală a centrilor neurosecretori); 2) lipsei unui sistem circulator vascular, din care cauză secreția se eliberează metameric și este transportată mai puțin prin hemolimfă la distanțe mari și 3) mari posibilități adaptative ale reglării neuroendocrine la insecte, care facilitează diversificarea și supraviețuirea lor. De asemenea, din punct de vedere chimic, hormonii izolați de la insecte prezintă o structură diferită de structura hormonilor de vertebrate.

La nevertebrate, sistemul neuroendocrin exercită mai multe funcţii care pot fi grupate în 4 categorii:

1) **Creşterea, maturizarea şi regenerarea.** În această categorie intră o serie de fenomene, cum ar fi, creşterea prin adăugarea unor noi segmente, fenomen observat la polichete; procese complexe ale năpîrlirii şi metamorfozei, observate la artropode, şi procese regenerative, intens dezvoltate la unele grupe, cum sînt anelidele şi crustaceii. În această categorie intră şi diapauza, care reprezintă un stadiu normal în dezvoltarea multor specii.

2) **Reproducerea,** include gametogeneza, dezvoltarea şi menţinerea organelor sexuale, apariţiei comportamentului sexual şi declanşarea depunerii pontei.

3) **Metabolismul şi homeostazia,** includ procesele ce verifică funcţiile metabolismului intermediar şi menţinerea compoziţiei constante a mediului intern: reglarea ionică şi osmotică; anabolismul şi catabolismul; activitatea cardiacă.

4) **Adaptarea** la factorii de mediu, cuprinde modificările fiziologice ale culorii; adaptarea ochiului la lumină etc.

Sistemul endocrin al crustaceilor

Asemănător cu cel al vertebratelor şi insectelor, sistemul neuroendocrin al crustaceilor este format din **celule neurosecretoare, organe neurohemale** (glanda

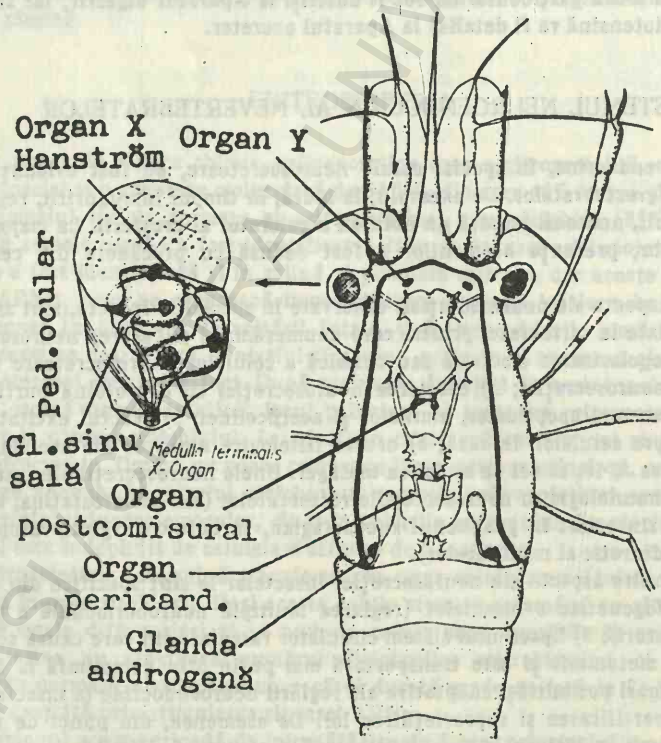


Fig. 248. Localizarea glandelor endocrine la un decapod (După Lee şi Knowles)

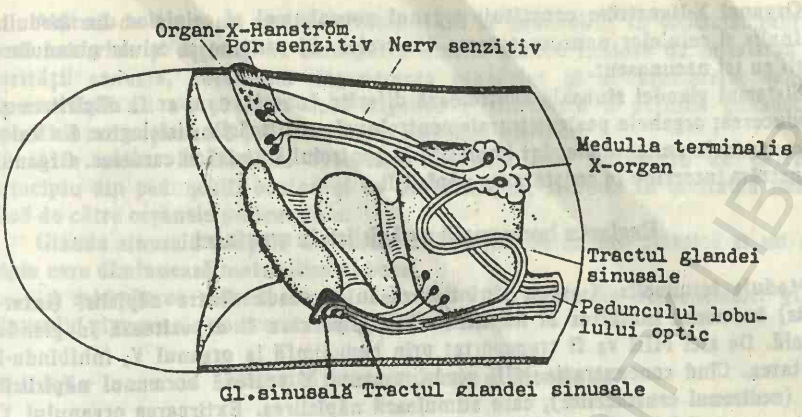


Fig. 249. Diagrama complexului neuroendocrin din pedunculul ocular

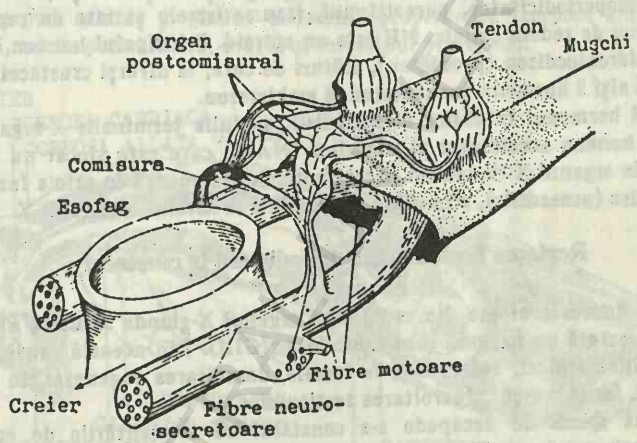


Fig. 250. Schema complexului neurosecretor din organul postcomisural de Leander (După Carlisle şi Knowles)

sinusală, organul postcomisural, organul pericardial şi organul X-Hanström) şi **glande endocrine** propriu-zise (organul Y, glandele androgene şi ovarele) (fig. 248–250).

Celulele neurosecretoare din ganglionul optic, creier şi alţi centri, care formează **medulla terminalis X-organ** (fig. 248, 249), varsă neurosecreţiile în glanda sinusală, localizată la unii crustacei în pedunculii oculari, iar la alţii în cap.

Alte celule neurosecretoare din tritocerebrum şi din ganglionii subesofagieni depozitează secreţiile sale în organele postcomisurale (fig. 248–250), de unde sînt eliberate în hemolimfă.

Un al treilea grup de celule neurosecretoare din lanţul ganglionar ventral varsă neurosecreţiile în organele pericardiale, localizate la nivelul deschiderii venelor mari în cavitatea pericardică.

Organul X-Hanström constituie organul neurohemal al celulelor din medulla terminalis şi celulelor neurosecretoare din creier. El conţine şi celule glandulare proprii cu rol necunoscut.

Sistemul glandei sinusale controlează diferite funcţii, cum ar fi năpîrlirea şi reproducerea; organele postcomisurale controlează modificările fiziologice ale culorii, iar organele pericardiale sînt implicate în controlul activităţii cardiace. Organul X-Hanström intervine în constatarea năpîrlirii.

Reglarea hormonală a năpîrlirii la crustacei

Medula terminalis X-organ sintetizează în perioada dintre năpîrliri (intercedisis) **hormonul inhibitor al năpîrlirii** (MIH), pe care îl depozitează în glanda sinusală. De aici MIH va fi transportat prin hemolimfă la **organul Y, inhibîndu-i** activitatea. Cînd concentraţia MIH scade, organul Y secretă **hormonul năpîrlirii** (MH) (**ecdisonul crustaceilor**), care stimulează năpîrlirea. Extirparea organului Y opreşte procesul de metamorfoză.

Printre factorii declanşatori ai năpîrlirii se numără nutriţia, temperatura, lumina şi fotoperiodicitatea, parazitismul, traumatismele şi faza de reproducere.

Din punct de vedere chimic, MH este un steroid. Principalul hormon al năpîrlirii este 20-hidroxiecdison (β-ecdison), alături de care, la diverşi crustacei, s-au evidenţiat încă alţi 2 hormoni: **inokosteron şi makisteron.**

Pe lîngă hormonul inhibitor al năpîrlirii, medulla terminalis X-organ sintetizează şi un **hormon accelerator al năpîrlirii** (MAH), care este stocat nu în glanda sinusală, ci în organul X-Hanström. Acest hormon acţionează în prima fază a ciclului de năpîrlire (**preecdisis**), stimulînd sinteza MH la nivelul organului Y.

Reglarea hormonală a reproducerii la crustacei

Celulele neurosecretoare din complexul **organul X-glanda sinusală** a pedunculilor oculari secretă un **hormon gonadoinhibitor** (GIH). Din această cauză, extirparea pedunculilor oculari, determină, la femele, dezvoltarea oogenezei, în special a vitelogenezei, iar la mascul, dezvoltarea testiculelor.

La multe specii de decapode s-a constatat că implantările de creier sau ganglion toracic accelerează dezvoltarea gonadelor. Pe această bază s-a conchis că alături de GIH există şi un **hormon gonadostimulator** (GSH), de origine neurosecretoare.

Majoritatea crustaceilor prezintă un dimorfism sexual şi un comportament diferit. Aceste caracteristici sînt determinate de activitatea endocrină a **ovarului şi glandelor androgene.** De exemplu, după ce vitelogeneza a fost iniţiată, ovarul devine răspunzător de formarea caracterelor sexuale secundare (oostegite etc.) sau de comportamentul matern.

La mascul, glanda endocrină principală este **glanda androgenă,** reprezentată printr-o masă celulară, ataşată de capătul distal al vasului deferent. Ea este responsabilă de dezvoltarea şi maturizarea testiculelor, canalelor sexuale masculine şi a anexelor genitale. Extirparea acestei glande determină inhibarea dezvoltării testiculelor şi apar caracterele femele. Transplantată la femele, glanda androgenă transformă ovarul în testicul şi apariţia comportamentului sexual mascul. Hormonul glandei androgene se pare că este un steroid. La unele specii de izopode, sursa hormonului masculin e testiculul.

Alături de hormonii neurosecretori şi cei ai gonadelor, în controlul reproducerii intervine şi **organul Y.** Extirparea acestei glande înainte de instalarea maturităţii sexuale, determină degenerarea gonadelor şi a caracterelor sexuale. Deocamdată nu s-a precizat dacă organul Y manifestă o acţiune gonadotropă specifică sau acţionează prin efectele metabolice generale.

Alte efecte hormonale. Frecvenţa cardiacă este accelerată de către un principiu din pedunculii oculari şi de un principiu, secretat în cavitatea pericardică de către organele pericardiale.

Glanda sinusală conţine un **factor diabetogen** de natură proteică şi un **principiu care diminuează metabolismul bazal.**

În **schimbarea culorii,** un rol deosebit deţin organele neurohemale: glanda sinusului şi organele postcomisurale.

Sistemul neuroendocrin al insectelor

Sistemul neuroendocrin al insectelor (fig. 251) constă din celule neurosecretoare, localizate în SNC şi lanţul ganglionar ventral, organe neurohemale (corpora cardiaca, corpora allata) şi glande endocrine propriu-zise (corpora allata, glanda protoracică, celule pericardiale, ovarul şi intestinul posterior).

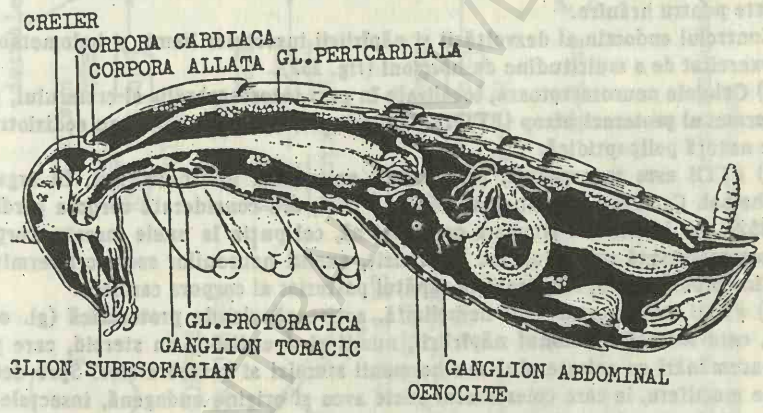


Fig. 251. Localizarea sistemului endocrin la insecte (Din Penzlin)

Sistemul neurosecretor–corpora cardiaca–corpora allata poate fi comparat cu sistemul hipotalamo–hipofizar.

Celule neurosecretoare se găsesc în întregul SNC, dar importanţă deosebită prezintă aglomerările celulare, localizate în zona **pars intercerebralis a protocerebrumului.** Axonii celulelor neurosecretoare pătrund pe calea nervilor corpilor cardiaci, cu precădere în corpora cardiaca. Această glandă îndeplineşte, în primul rînd, funcţia unui organ neurohemal, dar poate avea şi rol de glandă endocrină, prin secreţiile celulelor glandulare intrinseci.

Corpora allata, care la multe specii de insecte este fuzionată cu corpora cardiaca, prezintă şi celule glandulare, care sînt reglate de neurosecreţiile depozitate în corpora cardiaca.

Ciclul vital al **insectelor hemimetabole**, adică insecte care prezintă o metamorfoză incompletă, cum sînt Heteroptera (ploşniţele), Orthoptera (lăcustele etc.), începe cu transformarea oului în stadiul de **nimfă imatură**. Nimfa se hrăneşte, creşte în dimensiuni şi suferă cîteva năpîrliri, înlocuind exoscheletul său vechi, chitinizat, cu unul nou, moale, care se extinde odată cu creşterea stadiului nimfei, pînă cînd se chitinizează. Etapele dintre năpîrliri se numesc **stadii** (eng.-instars) **ale nimfei**. Ultimul stadiu de dezvoltare al nimfei dă naştere **stadiului de adult sau imago**.

Dezvoltarea **insectelor holometabole**, adică insectele care prezintă o metamorfoză completă, cum sînt Diptera (muştele), Lepidoptera (fluturii) şi Coleoptera (gîndacii), este mult mai complexă. **Oul** se transformă în **larvă**, trece prin cîteva stadii larvare, care, în general, diferă între ele prin dimensiuni. Ultimul stadiu larvar suferă o chitinizare şi o ridigizare pronunţată a cuticulei, cînd larva, în urma năpîrlirii, se transformă în **pupă**. În stadiul de pupă, care aparent pare inactiv, au loc intense transformări interne. Pupa dă naştere formei **adulte**, care seamănă puţin sau deloc cu stadiile anterioare. Stadiul larvar al insectelor holometabole este specializat pentru consum, producînd daune mari agriculturii. În schimb, adultul reprezintă stadiul de reproducere, iar unele specii nici nu sînt echipate pentru hrănire.

Controlul endocrin al dezvoltării şi năpîrlirii insectelor hemi- şi holometabole este exercitat de o multitudine de hormoni (fig. 252).

1) Celulele neurosecretoare, localizate în pars intercerebralis al creierului, produc **hormonul protoracicotrop (PTTH)**, denumit şi hormon cerebral sau ecdisiotropina, de natură polipeptidică.

2) PTTH este transportat, prin axonii neuronilor neurosecretori, în organul neurohemal. Ca organ neurohemal pentru PTTH, era considerată corpora cardiaca (fig. 252), dar în ultimul timp s-a constatat că, cel puţin la unele insecte, corpora cardiaca reprezintă numai un loc de tranzit, axonii neuronilor secretori terminîndu-se în corpora allata, localizată la capătul posterior al corpora cardiaca.

3) PTTH, transportat prin hemolimfă, activează **glanda protoracică** (gl. ecdisială), care secretă **hormonul năpîrlirii**, numit şi $\mathcal{L}$-ecdison, un steroid, care prezintă asemănări cu colesterolul sau hormonii steroizi ai vertebratelor. Spre deosebire de mamifere, la care colesterolul poate avea şi origine endogenă, insectele, în vederea sintezei ecdisonului, necesită un aport exogen de colesterol, provenit din alimentele ingerate. $\mathcal{L}$-ecdison reprezintă un **prohormon**, care se transformă în ţesuturile de bază în hormonul activ, **β-ecdison**, prin hidroxilare la C-20. După apariţia stadiului de imago, glanda protoracică degenerează.

4) Alte celule neurosecretoare ale creierului şi lanţului ganglionar ventral, produc **hormonul bursicon**, un hormon de natură peptidică, care influenţează unele aspecte ale dezvoltării cuticulei, cum ar fi **chitinizarea** (de exemplu, rigidizarea şi închiderea la culoare), care devine completă la cîteva ore după fiecare năpîrlire.

5) Corpora allata, în afara rolului de organ neurohemal, prin ţesutul endocrin secretă **hormonul juvenil** (JH). Acest hormon acţionînd împreună cu β-ecdison, menţine caracteristicile juvenile ale larvei, inhibînd transformarea larvei în adult. Concentraţia JH din mediul intern atinge valori maxime în stadiile larvare iniţiale, şi scade la minimum la sfîrşitul perioadei de pupă. Transformarea pupei în stadiul

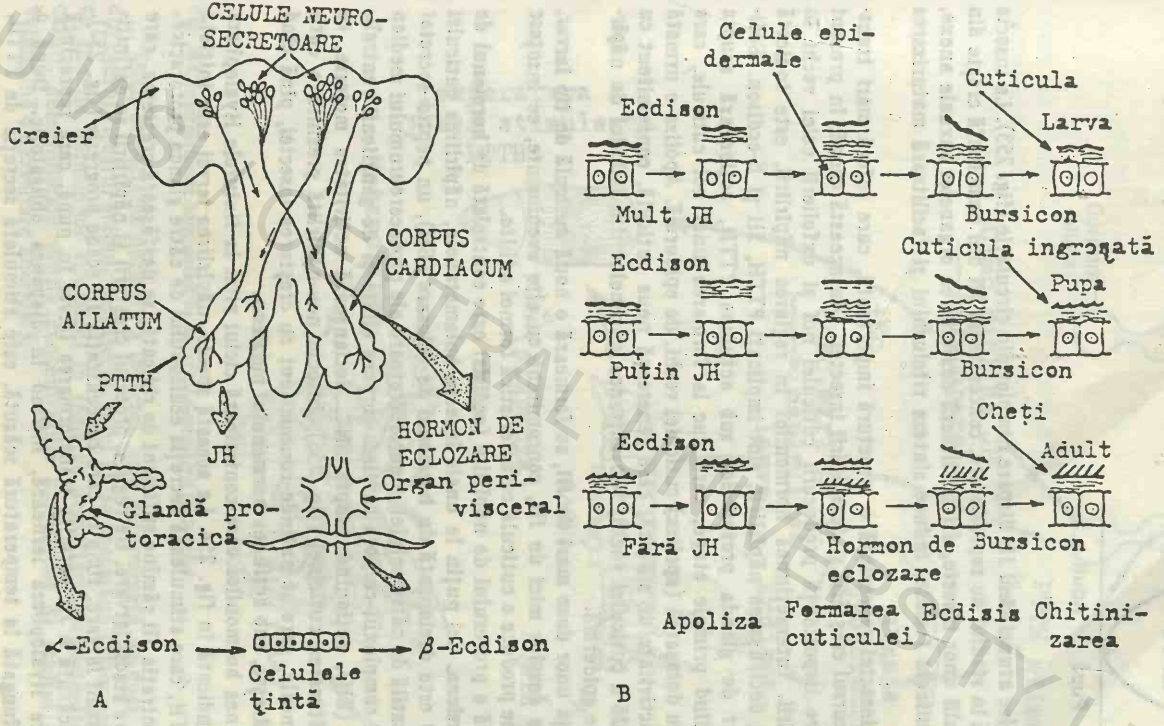


Fig. 252. A — Sistemul endocrin la insecte şi rolul său în procesul năpîrlirii. B — Modificările cuticulei, care au loc în timpul năpîrlirilor duc la transformarea larvei (sus), trecînd prin stadiul de pupă (la mijloc) în adult (jos) (După Riddiford şi Truman)

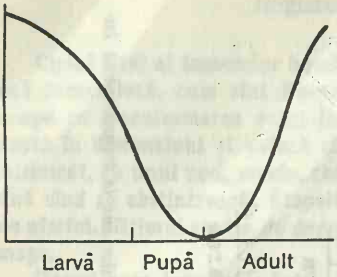


Fig. 253. Modificările concentrației JH în decursul ciclului vital al insectei (Spratt)

de imago, are loc atunci cînd JH dispare complet din circulație (fig. 253). La insecta adultă, ajunsă în stadiul de reproducere, concentrația JH din hemolimfă crește din nou. La masculii unor insecte, JH facilitează dezvoltarea organelor sexuale anexe, iar la multe insecte femele, induce sinteza vitelusului și facilitează maturizarea oului.

Cuticula insectei reprezintă o structură importantă, care suferă mari transformări în decursul creșterii și dezvoltării insectei. Din această cauză, în prezent se acordă mare importanță producerii cuticulei noi și exfolierii celei vechi în timpul năpîrlirii. Interacțiunea hormonilor în reglarea năpîrlirii, este indicată în fig. 252. În declanșarea năpîrlirii, sînt implicați PTTH, JH și β-ecdison. Ecdisonul, secretat de glanda protoracică sub acțiunea PTTH, acționează asupra cuticulei, inițiind primele etape, care duc la formarea unei noi cuticule, care începe odată cu detașarea (**apoliza**) cuticulei vechi, de epidermă. Apoliza e urmată de o intensă activitate de sinteză, care generează noua cuticulă, concomitent cu **digestia parțială** a cuticulei vechi, sub acțiunea enzimelor din **lichidul de năpîrlire**, secretat de epidermă.

În prezența unor **doze mari de JH**, se formează o nouă **cuticulă de tip larvar**, iar în prezența **dozelor mici de JH**, concomitent cu alte evenimente, ce însoțesc metamorfoza, se produce o cuticulă caracteristică formei adulte.

Faza finală a procesului de năpîrlire (**ecdisis**) este controlată de **hormonul de eclozare și bursicon**. Cel puțin la unele insecte holometabole, năpîrlirea cuticulei pupei (ecdisis) este declanșată de **hormonul de eclozare** (EH), un peptid secretat sub formă pulsatilă de către celulele neurosecretoare ale protocerebrumului median și depozitat în complexul corpora cardiaca-corpora allata și de ganglionii ventrali. Neurosecreția (EH), acționînd asupra SNC, declanșează activitatea motorie, ce determină înlăturarea cuticulei (fig. 255). Insecta nou-năpîrlită prezintă o cuticulă gălbuie, moale, care se extinde concomitent cu creșterea insectei, pînă cînd cuticula se întărește, sub acțiunea **hormonului bursicon**.

Interacțiunea hormonilor care controlează ciclul vital la fluturele Hyalophora cecropia este indicată în fig. 254. La această specie, năpîrlirea larvei este inițiată de secreția PTTH, care stimulează secreția ecdisonului de către glanda protoracică. Cît timp concentrația JH rămîne suficient de ridicată, se desfășoară creșterea, care trece prin cîteva stadii larvare. De regulă, procesul creșterii și năpîrlirii se definitivează în 4–5 stadii larvare, timp în care concentrația JH scade progresiv (fig. 253). Concentrația scăzută a JH permite transformarea larvei în pupă, care reprezintă forma sub care Hyalophora iernează, intrînd în diapauza obligatorie. După o expunere îndelungată la temperatură scăzută, este stimulată secreția de PTTH, urmată de secreția de ecdison, care, în absența JH, generează stadiul de adult.

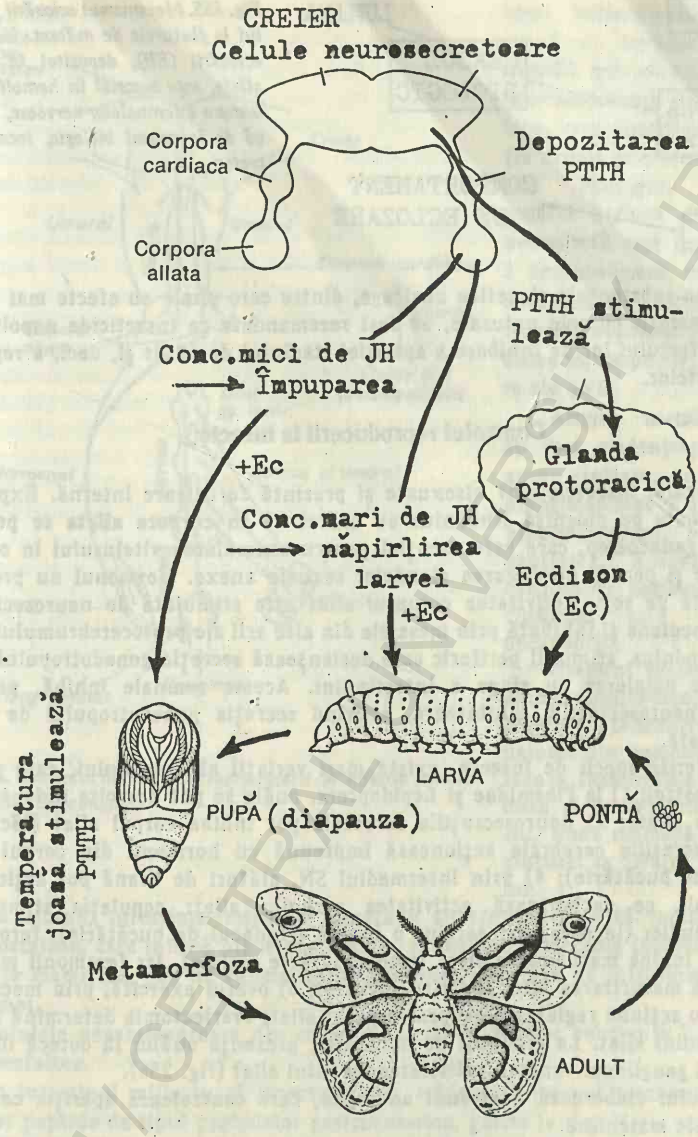


Fig. 254. Interacţiunea hormonilor în decursul dezvoltării fluturelui

Deci, dezvoltarea normală a insectei, este determinată de doze precise de JH din cadrul fiecărui stadiu. La insecte, rolul JH se aseamănă într-o oarecare măsură cu funcţia hormonilor tiroidieni în reglarea dezvoltării batracienilor. În ambele cazuri, dezechilibrele dintre concentraţiile hormonilor şi stadiul de dezvoltare determină o dezvoltare anormală.

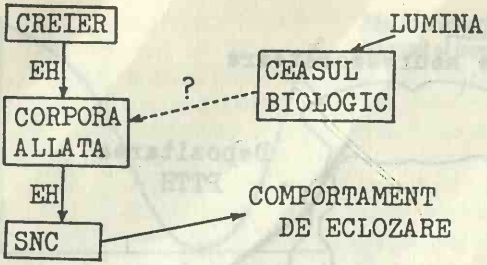


Fig. 255. Mecanismul eclozării adultului la fluturele de mătase. Hormonul eclozării (EH), depozitat în corpora allata, este secretat în hemolimfă, ca urmare a semnalelor nervoase, ce pleacă de la ceasul biologic, localizat în creier

JH sau substanţele sintetice analoage, dintre care unele au efecte mai puternice, comparativ cu cele naturale, au fost recomandate ca insecticide nepoluante, datorită efectului lor de inhibare a apariţiei stadiului de adult şi, deci, a reproducerii insectelor.

Controlul reproducerii la insecte

De regulă, insectele sînt bisexuate şi prezintă fertilizare internă. Experienţele efectuate pe ploşniţa Rhodnius au arătat că în **corpora allata** se produce **hormonul gonadotrop**, care este esenţial pentru acumularea vitelusului în ovulele în formare şi pentru dezvoltarea glandelor sexuale anexe. Hormonul nu prezintă specificitate de sex. Activitatea corpului allat este stimulată de neurosecreţiile celulelor mediane şi inhibată prin mesajele din alte arii ale protocerebrumului.

La Rhodnius, stimulul periferic care declanşează secreţia gonadotropului, este generat de umplerea cu sînge a intestinului. Aceste semnale inhibă, pe cale nervoasă, neurosecreţiile inhibitoare, activînd secreţia gonadotropului de către corpora allata.

La diferite specii de insecte, există mari variaţii ale reglajului, care pot fi rezumate astfel: 1) la Plasmidae şi Lepidoptera, ouăle se pot dezvolta independent de corpora allata; 2) neurosecreţiile cerebrale pot inhiba corpul allat (lăcuste); 3) neurosecreţiile cerebrale acţionează împreună cu hormonii din corpul allat (gîndacii de bucătărie); 4) prin intermediul SN, alături de hrană pot acţiona şi alţi stimuli, ce declanşează activitatea corpului allat: copulaţia stimulează formarea ouălor (lăcuste), iar sarcina o inhibă (gîndacul de bucătărie); feromonii femeli pot inhiba maturizarea altor femele (insecte sociale), iar feromonii masculi accelerează maturizarea altor indivizi (lăcuste); 5) ovarul exercită, prin mecanism feedback, o acţiune reglatoare asupra corpului allat; ovariectomia determină hipertrofia corpului allat. La gîndacul de bucătărie, prezenţa ouălor în ootecă inhibă, prin lanţul ganglionar ventral, activitatea corpului allat (fig. 256).

Testiculul elaborează **hormonul androgen**, care controlează apariţia caracterelor sexuale masculine.

Alte efecte hormonale. La insecte, **controlul diurezei** este mai complex, comparativ cu vertebratele. În timp ce vertebratele conţin un singur hormon antidiuretic, insectele produc atît **hormonul diuretic**, cît şi **antidiuretic**, permiţînd o reglare promptă după necesităţi. Aceşti hormoni sînt sintetizaţi în pars intercerebralis, corpora cardiaca şi lanţul ganglionar ventral. La lăcuste au fost evidenţiaţi în sistemul pars intercerebralis-corpora cardiaca 2 factori diuretici diferiţi, care intensifică transportul apei şi a ionilor la nivelul tuburilor Malpighi. Gangli-

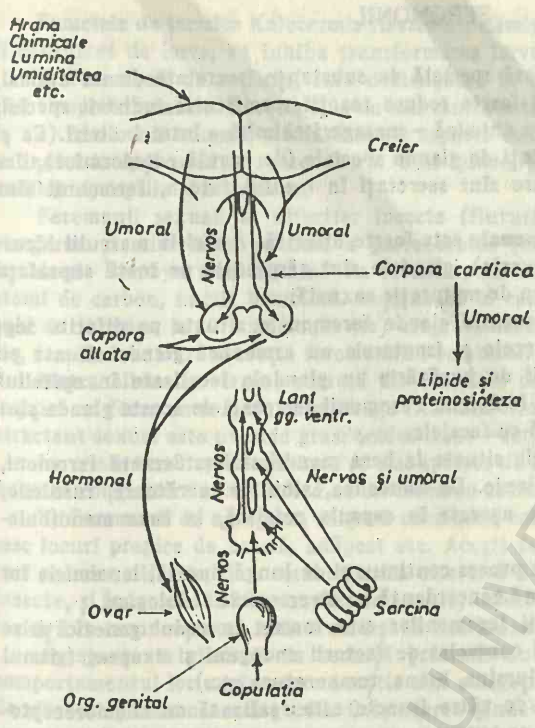


Fig. 256. Controlul hormonal al reproducerii la diferite femele de insecte (Engelmann)

onul subesofagian sintetizează un hormon diuretic, înrudit imunologic cu arginin-vasopresina de la mamifere, care intensifică excreţia urinei primare din tuburile Malpighi. Secreţia acestui hormon diuretic în hemolimfă este reglată prin 2 neurohormoni, cu acţiune antagonică, secretaţi de celulele neurosecretoare mediane şi, respectiv, subocelare ale SNC.

Asupra metabolismelor au fost evidenţiaţi în corpora cardiaca un hormon hipoglicemiant şi un hormon hiperglicemiant, de natură peptidică. Aceeaşi glandă conţine şi hormonul adipochinetic, care este un decapeptid.

Creierul secretă o substanţă insulin-like, care controlează concentraţia trehalozei din hemolimfă. Substanţa insulin-like este produsă şi de intestinul mijlociu, unde reglează absorbţia glucozei la nivelul intestinului.

La albină, intestinul mijlociu secretă o substanţă înrudită imunologic cu somatostatina, care inhibă hipotrehalosemia, indusă de injectarea insulinei, extrasă de la mamifere, sau de substanţa insulin-like, secretată de intestinul mijlociu al albinei.

Celulele neurosecretoare din creierul insectelor produc substanţe înrudite cu metencefalina.

În intestinul mijlociu al insectelor, s-a evidenţiat imunohistochimic prezenţa unor peptide de tipul peptidelor gastroenterice, găsite la mamifere: polipeptidul pancreatic (PP); somatostatina, enteroglucagonul, β-endorfina, peptidul intestinal vasoactiv (VIP), peptidul eliberator al gastrinei (GRP), peptidul-His-Ile (PHI) etc.

Spre deosebire de mamifere, la insecte serotonina şi alte amine biologic active dau reacţii imunohistochimice slabe, ceea ce denotă prezenţa lor în cantitate nesemnificativă.

Corpora cardiaca conţine hormoni, care controlează activitatea cardiacă.

Feromonii reprezintă o clasă specială de substanţe, secretate de un animal, care determină în concentraţii foarte reduse reacţii specifice la indivizii speciei, servind ca mijloc de comunicare chimică – **mesageri chimici** – între indivizi. Ca şi hormonii, feromonii sînt secretaţi de glande speciale (de regulă ectodermice), dar spre deosebire de hormoni, care sînt secretaţi în mediul intern, feromonii sînt secretaţi în mediul extern.

Localizarea glandelor feromonale este foarte diferită. Astfel la masculii lăcustei de deşert (Schistocerca gregaria), glandele sînt răspîndite pe **toată suprafaţa corpului.** Ele secretă un feromon de maturaţie sexuală.

Femelele de lepidoptere prezintă glande feromonale situate pe diferite **segmente abdominale,** iar coleopterele şi izopterele au asemenea glande situate pe **sternitele abdominale.** Gîndacii de bucătărie au glandele localizate în **epiteliul tractului digestiv şi în tubii lui Malpighi.** Feromonii secretaţi de aceste glande sînt eliberaţi în mediul extern odată cu fecalele.

Matca albinelor are glandele situate **la baza mandibulelor.** Secretă feromoni, care asigură comunicarea în colonie. De asemenea, albinele lucrătoare, furnicile, masculii bondarilor au glandele aşezate în capsula cefalică, la baza mandibulelor.

Sinteza feromonilor este un proces continuu şi de lungă durată, iar emisia lor este de scurtă durată şi în deplină concordanţă cu diverse acte fiziologice.

Modelul sintezei şi emiterii feromonilor este înscris în codul genetic şi se transmite ereditar, dar poate fi controlat de factorii endogeni şi exogeni (ritmul circadian, vîrsta, împerecherea, lumina, hrana, temperatura etc.).

Recepţionarea feromonilor de către insecte este realizată de chemoreceptorii olfactivi, localizaţi în special pe antene.

După răspunsul declanşat de feromonii „emiţătorului" în organismul „receptorului", feromonii pot fi **clasificaţi în două mari categorii:**

1) **Feromonii de dezvoltare,** care determină în organismele receptoare, modificări în sfera generală a procesului de dezvoltare sau a metabolismului general. Exemplul tipic este dat de **feromonii glandei mandibulare a mătcii albinelor,** cu care îşi acoperă întregul corp, cînd îşi face toaleta. Lucrătoarele preiau feromonii de pe corpul mătcii, prin lingerea ei ocazională, pe care îi transmit altor lucrătoare din colonie, prin alimentul regurgitat. Aceşti feromoni inhibă ovogeneza la albinele lucrătoare. Principiul activ al feromonului este reprezentat de **acidul 9-cetodecenoic,** feromon, care îndeplineşte şi rolul de **atractant sexual,** secretat de matca virgină în timpul zborului nupţial.

Alături de acidul cetodecenoic, acţionează sinergic şi o altă substanţă, produsă tot de glandele mandibulare ale mătcii **substanţa reginei.**

Efectul inhibitor al substanţei reginei asupra ovogenezei lucrătoarelor este reversibil. Dacă matca este îndepărtată din colonie, începe dezvoltarea ovarelor la multe albine lucrătoare, care pot deveni mature, apte de reproducere.

Şi la unele insecte gregare, cum sînt lăcustele de deşert, masculii ajunşi la maturitate sexuală, secretă feromoni, care accelerează maturizarea sexuală atît a femelelor, cît şi a masculilor imaturi sexual. Se pare că la aceste insecte gregare, rolul feromonilor ar consta în sincronizarea dezvoltării sexuale şi a reproducerii în cadrul grupului.

Femelele de termite Kalotermis flavicollis, elimină un feromon care după ce va fi consumat de larve, va inhiba transformarea larvelor femele în insecte adulte.

2) **Feromonii de acţiune**, care declanşează la organismele receptoare modificări comportamentale. Aceştia sînt de mai multe categorii:

a) **feromonii sexuali**, mediază unele aspecte comportamentale de ordin sexual, la indivizii apţi pentru reproducere. Sînt prezenţi la crustacei, insecte, peşti, amfibieni, reptile şi mamifere.

Feromonii sexuali ai diferitor insecte (fluturi, albine etc.) servesc pentru atragerea şi stimularea sexuală a partenerului (**efect afrodiziac**). De exemplu, femela de Bombyx mori elimină un feromon, un alcool nesaturat, format din 16 atomi de carbon, numit **bombicol**. Acţionează în concentraţii foarte mici (o moleculă de feromon la 10^{17} molecule aer) asupra masculilor. Scurt timp după copulaţie, femela încetează secreţia feromonului bombicol.

Matca albinelor virgine secretă din glandele mandibulare în timpul zborului nupţial un feromon sexual, care atrage trîntorii. Din punct de vedere chimic, acest atractant sexual este un acid gras: acidul trans-9-cetodecenoic.

La unele insecte, masculii nu se mai apropie de femele, care au fost fecundate. Această comportare este dictată de un feromon secretat de mascul.

b) **Feromonii de agregare**, asigură coeziunea coloniei şi unor indivizi, cînd găsesc locuri propice de hrană, adăpost etc. Aceşti feromoni, avînd origini şi structuri chimice diferite, dau caracteristica olfactivă a individului sau a grupului. La insecte, şi îndeosebi la himenopterele sociale, intervenţia „mirosului corporal" este decisivă în recunoaşterea individuală şi în discriminarea duşmanului.

Agregarea la gîndacii de scoarţă prezintă unele particularităţi corelate cu comportamentul lor explorator. Aceştia sînt obligaţi să se constituie în familii, ori de cîte ori găsesc o nouă gazdă. Colonizarea gîndacilor pe noi gazde se face prin intermediul feromonilor de agregare, produşi de unul din sexe şi de către substanţele volatile, produse de copacii gazdă. Cînd densitatea populaţiei devine optimă, unul din sexe elimină **substanţe cu rol antiagregativ** (verberone sau metilciclohexanona), evitîndu-se în acest fel suprapopularea.

Furnicile aparţinînd aceluiaşi cuib se pot recunoaşte numai pe calea „mirosului corporal"; indivizii proveniţi dintr-un cuib străin sînt urmăriţi şi omoriţi, chiar şi atunci cînd fac parte din aceeaşi specie.

c) **Feromonii de alarmă** acţionează tot pe cale olfactivă şi declanşează un comportament specific de apărare: fuga, salvarea larvelor, atacul. Astfel de feromoni sînt frecvenţi la insectele sociale. La furnici ele sînt produse de glandele mandibulare, glande veninoase, glanda anală sau glandele abdominale.

Albina secretă odată cu înţepătura, un feromon de alarmă, care este depozitat în canalul acului, dar diferă de substanţa veninoasă. Chimic, aceşti feromoni (2 la număr) sînt 2-heptanona şi izopentilacetatul. Recepţionat de alte lucrătoare, feromonul determină la acestea un comportament de agresivitate şi locomoţie rapidă înspre albina care l-a emis.

d) **Feromonii de marcaj** realizează marcarea teritoriului, a unei surse de hrană şi a drumului parcurs de insectă. Comportamentul complex realizat prin feromoni de marcaj, caracterizează himenopterele sociale, la care descoperirea unei noi surse de hrană este comunicată şi altor indivizi ai coloniei.

Lucrătoarele-furnici marchează drumul parcurs prin picături de lichid mirositor. „Mărcile" mirositoare, depuse de numărul mare de insecte, se unesc şi dîra

trasată şi poate să-şi păstreze eficacitatea cîteva săptămîni dacă nu este spălată de ploi. Pe aceste cărări jalonate prin feromoni, lucrătoarele se întorc cu hrana la cuib.

e) **Feromonii necrofori** indică prezenţa indivizilor morţi dintr-o colonie, determinînd îndepărtarea acestora. Dacă pe o furnică vie e pus un asemenea feromon, ea va fi scoasă cu forţa din furnicar.

Emisiuni de feromoni la vertebrate. Feromonii îşi păstrează semnificaţia de „mesageri chimici" şi la vertebrate.

Rolul feromonilor la peşti are în vedere manifestări de interatracţie, de alarmă, de demarcarea teritorială etc. **Feromonii de alarmă**, produşi de unele celule epidermice, eliberaţi în urma rănirii tegumentului, declanşează o stare de agitaţie motorie, care se soldează cu îndepărtarea indivizilor din zona devenită primejdioasă.

Formarea bancurilor de peşti este determinată tot de feromoni.

La mai multe specii de amfibieni (broasca rîioasă, brotăcel, broasca de lac) au fost descoperiţi **feromonii cu rol în comportamentul de alarmă–avertizare.** Reprezentanţii familiei salamandride dispun de 2 categorii de feromoni: unii cu rol de orientare spre adăpost, iar alţii, repelenţi. Aşa este cazul **tetrodotoxinei**, substanţă toxică neproteică, produs de secreţie tegumentară, cu efect puternic repulsiv faţă de diferiţi atacatori.

Emisiuni de feromoni la mamifere. Comportamentul complex al rozătoarelor nocturne are la bază semnale chimice, olfactive. Glandele producătoare de feromoni sînt glandele sebacee şi sudoripare.

În unele cazuri, secreţiile celor 2 glande sînt eliminate împreună cu saliva, fecalele, urina şi hormonii sexuali.

În comportamentul teritorial al unor mamifere (castor, şoarece) sînt utilizate substanţele mirositoare din urină şi salivă, ca şi feromonii secretaţi de diferite glande. **Teritoriul** ocupat va fi marcat din loc în loc cu picături de urină pe sol şi diferite obiecte.

Roaderea obiectelor şi **eliminarea de salivă**, reprezintă o altă modalitate de marcare a teritoriului.

Feromonii de alarmă au fost evidenţiaţi şi la mamifere. Astfel, un şoarece mascul este atras de un altul, cu condiţia ca primul să nu fie expus unor solicitări de ordin emoţional. Pe de altă parte, un şoarece care a fost stresat în prealabil, va fi evitat de congenerii săi. Această ultimă posibilitate de comunicare ar putea explica de ce, de cele mai multe ori, capcanele folosite pentru extirparea unor rozătoare nu dau, de regulă, rezultate decît la început, adică după primele capturi, cînd s-au produs eliminări de feromoni.

La cervide, glandele interdigitale eliberează feromonul de alarmă, care are un puternic miros de fenol şi care declanşează fuga din zona devenită primejdioasă.

Feromonii sexuali. Masculul de cervide, în perioada rutului, miroase regiunea genitală a femelei. Mirosul acesteia declanşează o reacţie comportamentală tipică, de ridicare a buzei superioare. Masculul tropăie pe loc şi urinează; urina prelingîndu-se pe membrele posterioare. Atrasă de miros, femela se tăvăleşte în această zonă „marcată" pe cale olfactivă.

La şoarece, ciclul estral este asemănător celui de şobolan, avînd o durată de 4–5 zile. Dacă femela este izolată de mascul, durata ciclului se prelungeşte. Introducerea masculilor în cuşca femelelor accelerează maturizarea sexuală, chiar şi în cazul în care masculul este ţinut într-o cuşcă de plasă, care împiedică contactul

corporal cu femela. Natura substanței odorante a masculului nu e cunoscută, dar se pare că ea este prezentă în urină, și ar putea fi de natură sterolică.

La masculii primatelor, libidoul este mărit atunci cînd vin în contact cu femele aflate în faza ovulației. Mesajul transmis de femelă pare a fi un feromon, sub forma unor acizi alifatici cu lanț scurt, aflați în secrețiile vaginale.

În prezent se experimentează **folosirea feromonilor în combaterea biologică:** 1) folosirea unor **trape mecanice** încărcate cu atractant; 2) adăugarea feromonului într-o **hrană tratată cu un insecticid;** 3) saturarea zonei infestate cu **atractant sexual,** care **blochează orientarea masculilor spre femele** și împiedică actul de reproducere; 4) **atragerea entomofagilor spre anumite ecosisteme,** infestate cu diferiți dăunători etc.

CAPITOLUL XIX

ORGANELE ELECTRICE

Sînt organe speciale – adevărate centrale electrice – cu ajutorul cărora are loc producerea curentului electric în vederea prinderii prăzii (electroparalizie), a descurajării răpitorilor, orientării (electrolocaţie), sau ca mijloc de comunicare între peşti.

Posedă organe electrice circa 300 de peşti din cel puţin 6 familii: Rajidae (Raja); Gymnarchidae (Gymnarchus niloticus); Mormiridae (Mormyrus, Gnathonemus); Rhamphichtidae (Gymnorhamphichtis); Sternarchidae (Sternarchus oxyrhynchus); Gymnotidae (Gymnotus carapo).

În general, peştii care trăiesc în mări şi oceane, generează curenţi cu tensiuni mai reduse (Torpedo pînă la 80 V), deoarece apa sărată constutuie un bun conducător electric. În schimb peştii de apă dulce pot genera tensiuni de peste 600 V.

Morfologia organelor electrice

Morfologic, organele electrice sînt compuse din unităţi denumite electrocite sau electroplăci. Aceste unităţi reprezintă, cu o singură excepţie, modificări ale aparatului neuromuscular: de regulă, fibre musculare transformate, alteori plăci motorii specializate, iar la Sternarchidae reprezintă o modificare a axonului. Excepţia o găsim la Adontosternarchus, la care neuronii senzitivi s-au specializat în emiterea impulsurilor electrice de frecvenţă mare.

Un electrocit tipic se prezintă sub forma unor unităţi lăţite, subţiri ca o foiţă, care pe o faţă prezintă un strat nervos, iar pe faţa opusă, un strat nutritiv papiliform.

Electrocitii sînt incluşi într-un material gelatinos şi separaţi prin ţesut conjunctiv.

Aranjarea şi numărul electrocitilor prezintă mari variaţii. La Torpedo nobiliana sînt dispuşi orizontal, asemănător unei grămezi de monede, puse una peste alta, formînd împreună o coloană. În total există circa 2000 coloane, iar fiecare coloană conţine peste 1000 unităţi.

La tiparul electric (Electrophorus electricus) electrocitii sînt dispuşi vertical în coloane longitudinale, aranjate paralel cu măduva spinării. Acest peşte, la care circa 40% din masa corpului este ocupată de organele electrice, fiind cel mai puternic generator electric, prezintă de fiecare parte a corpului circa 60 coloane, avînd fiecare între 6000–10000 unităţi. La Malapterurus, ţesutul electric înveleşte complet corpul, începînd de la branhii pînă la coadă (fig. 257).

Fiziologia organelor electrice

Electrocitii din cadrul unei coloane sînt legaţi în serie, iar coloanele, în paralel. La nivelul muşchiului apare potenţialul de placă (PPM) şi potenţialul de acţiune (PA). În decursul filogeniei organelor electrice, unii peşti au utilizat

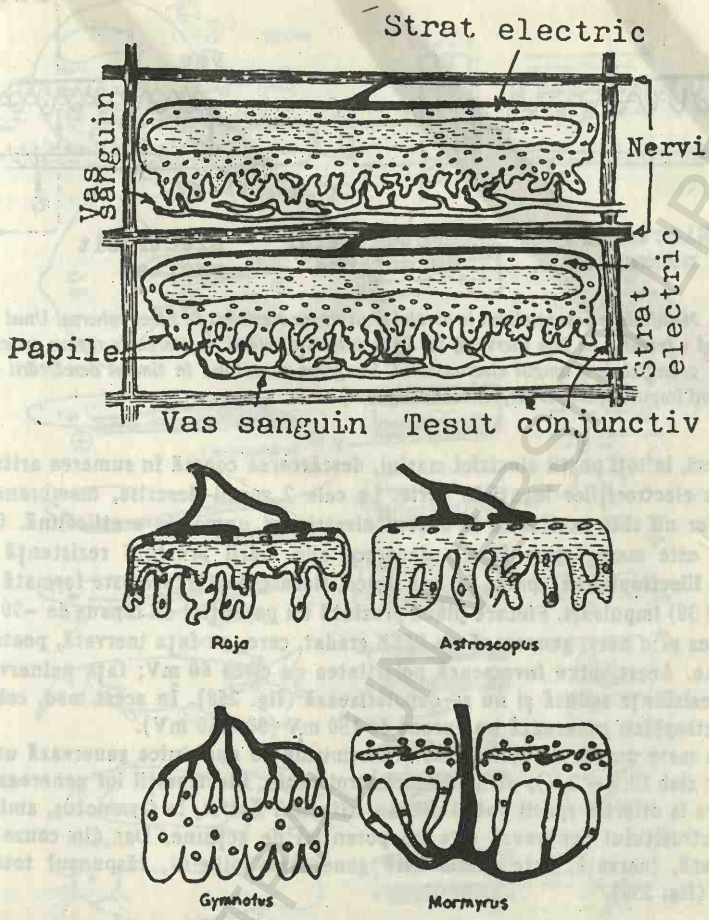


Fig. 257. Structura electrocitilor. Sus — modul de aranjare a 2 plăci succesive; jos — 4 feluri de electroplăci

pentru descărcări electrice PPM (elasmobranhii), alţii au utilizat PA (teleosteenii de apă dulce), sau ambele modalităţi (Electrophorus).

La Torpedo, feţele inervate ale electroplăcilor, care sînt colinergice, generează în timpul descărcării un potenţial postsinaptic excitator gradat, care nu se propagă, încărcarea feţei inervate (ventrale) fiind negativă. Faţa neinervată prezintă o rezistenţă ohmică mai redusă, comparativ cu faţa inervată. De asemenea, tegumentul deasupra organelor electrice, prezintă rezistenţă redusă, încît curentul se poate scurge uşor (fig. 258, 259).

La Astroscopus, muşchii oculari s-au transformat în organe electrice, utilizate în vederea electroşocării prăzii, reprezentată prin peşti mici. Ca şi la torpilă, feţele inervate ale electroplăcilor generează un PPSE (10–20 mV). Excitarea are loc numai prin acetilcolină. Faţa neinervată prezintă o rezistenţă electrică redusă.

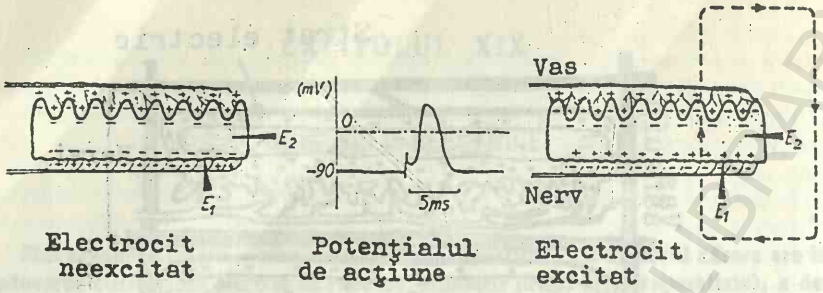


Fig. 258. Modificările potenţialului la nivelul unui singur electrocit de Electrophorus. Unul din electrozi (E_1) e introdus pe faţa inervată, iar E_2 în interiorul plăcii. În starea de repaus nu există diferenţă de potenţial de-a lungul electrocitului. Scurgerea curentului în timpul descărcării e indicată prin săgeţi (capul devine pozitiv, iar coada negativă)

Deci, la toţi peştii electrici marini, descărcarea constă în sumarea aritmetică a PPSE a electrociţilor legaţi în serie. La cele 2 specii descrise, membranele electrociţilor nu sînt excitabile la curent electric, ci numai la acetilcolină. Curentul extern este mare (circa 50 A), deoarece apa mării prezintă rezistenţă redusă.

La **Electrophorus**, specie de apă dulce, fiecare descărcare este formată din 3–5 (uneori 30) impulsuri. Fiecare placă prezintă un potenţial de repaus de –90 mV, iar excitarea prin nerv, generează un PPSE gradat, care, pe faţa inervată, poate genera un spike. Acest spike inversează polaritatea cu circa 60 mV; faţa neinervată prezintă rezistenţa redusă şi nu se depolarizează (fig. 258). În acest mod, cele 2 feţe ale electroplăcii generează un curent de 150 mV (90 + 60 mV).

Un mare număr de gymnotide şi mormiride de apă dulce generează un curent electric slab (0,2 – 2 V), utilizat în electrolocaţie. Electrociţii lor generează spike-uri, care la diferite specii pot fi di- sau trifazice. Astfel, la Gymnotus, ambele feţe ale electrocitului generează cîte un potenţial de acţiune. Dar din cauza că faţa inferioară, inervată, este prima care generează spike-ul, răspunsul total apare difazic (fig. 259).

Sistemele de comandă ale organelor electrice

Sistemele centrale de control ale organelor electrice puternice permit sincronizarea descărcării miilor de electrociţi. De exemplu, la Electrophorus, care măsoară 2–3 m lungime, toţi electrociţii se descarcă în circa 3 ms, ceea ce depăşeşte cu puţin timpul de descărcare al unei singure electroplăci.

La **Malapterurus**, există numai 2 neuroni din primul segment al măduvei spinării, care comandă descărcarea organelor electrice din partea respectivă (fig. 260). Cei doi neuroni de comandă sînt cuplaţi electrotonic (sinapse electrice), moment ce asigură sincronizarea activităţii lor.

La **Gymnotidae**, există un pachet de celule pacemaker (autoexcitabile) în porţiunea dorsală a bulbului, care activează nucleul de releu ventral ce la rîndul său acţionează asupra neuronilor medulari.

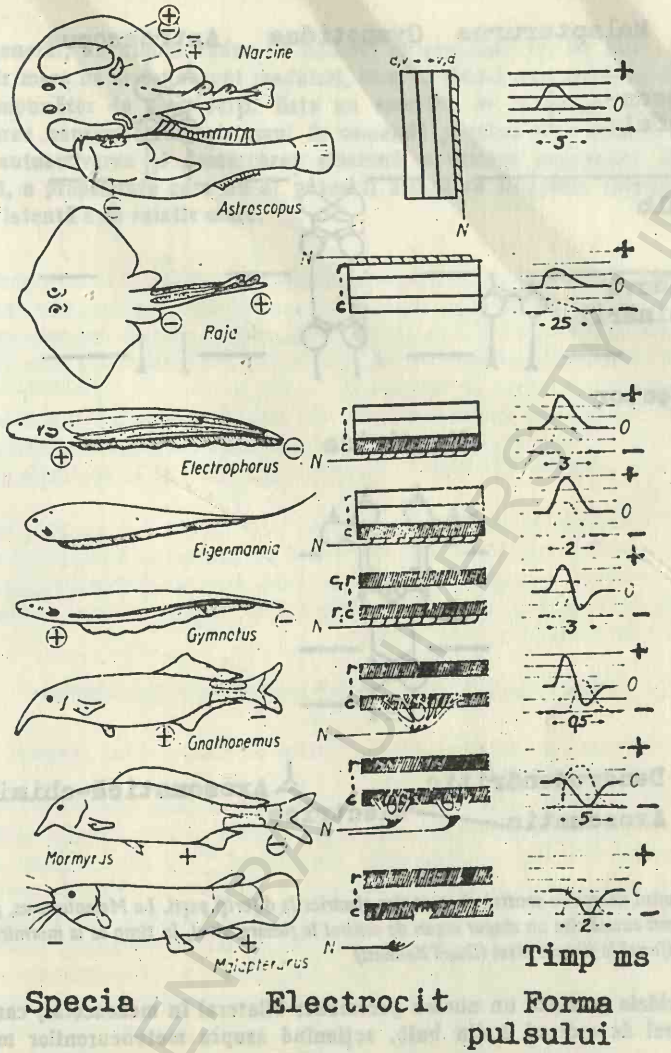


Fig. 259. Peşti electrici cu indicarea organelor electrice (punctat). Modul de inervare a electroplăcilor e redat schematic în fig. din mijloc. Membranele electroplăcilor, care sînt excitabile numai indirect prin nervi N, dar nu sînt excitabile direct prin curent electric, sînt redate punctat; cele care sînt excitabile direct la curent, sînt haşurate. r↔c indică direcţia rostrocaudală, iar d↔v, direcţia dorsoventrală. Curbele redau modificările potenţialelor, înregistrate la membrana din zona inervată (punctat) şi a celei neinervate (linia întreruptă). Linia continuă indică mersul potenţialului înregistrat pe electroplacă extracelular, ce corespunde sumei algebrice a potenţialelor cu sens opus de pe cele 2 membrane (Din Penzlin)

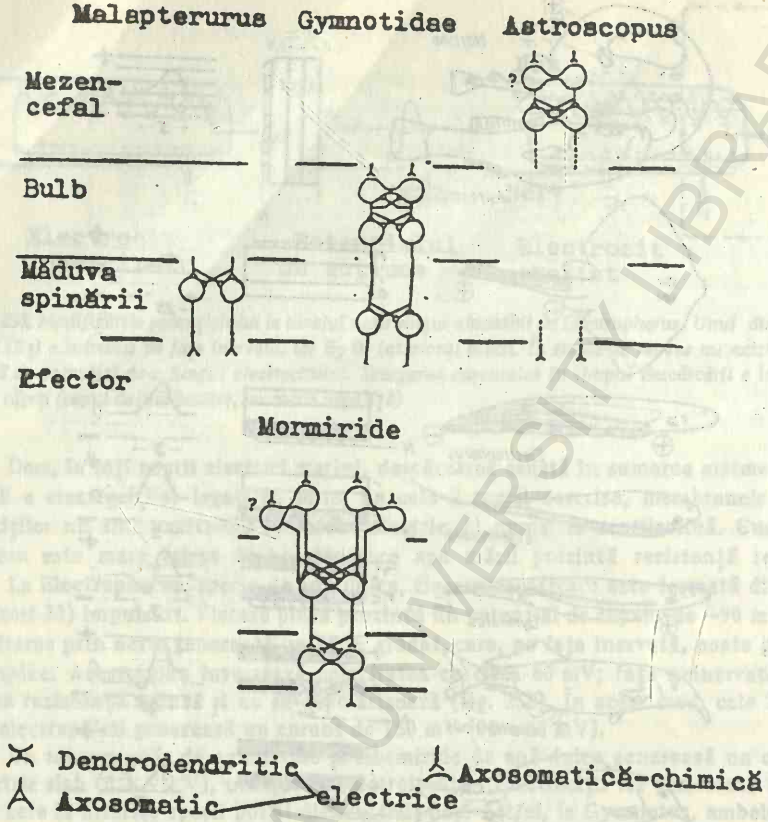


Fig. 260. Circuitul nervos de control al organelor electrice la diferiţi peşti. La Malapterurus, gymnotide şi Astroscopus există cîte un singur organ de control la fiecare nivel, în timp ce la mormiride complexitatea e diferită la fiecare nivel (După Bennett)

Mormiridele prezintă un nucleu pacemaker bilateral în mezencefal, care activează nucleul de ordinul 2 din bulb, acţionînd asupra motoneuronilor măduvei spinării.

La Astroscopus, la care organele electrice reprezintă modificări ale muşchilor oculari, electrocitii sînt inervaţi prin nervul oculomotor.

Sincronizarea descărcării electroplăcilor, la speciile la care organele electrice sînt dispuse pe o zonă întinsă (2–3 m), se realizează prin: 1) reţinerea sinaptică îndelungă în partea anterioară a măduvei spinării, decît în cea posterioară; 2) viteza de conducere a impulsurilor, care este mai mică în fibrele din zona rostrală decît în cea caudală; 3) ajustarea lungimii căilor nervoase spre electroplăci, (lungimea nervului spre zonele anterioare este mai mare, deoarece foloseşte unele căi lăturalnice). Acestea determină ca descărcarea electrocitilor la cele 2 extremităţi ale corpului să se producă aproape simultan.

În general, un număr redus de neuroni de comandă ori de releu, activează un număr mare de motoneuroni medulari, care, la rîndul lor, activează fiecare un număr impunător de electrociți. Este un exemplu de fenomen de divergență.

Legarea neuronilor din sistemul de comandă și releu prin sinapse electrice, asigură autoactivarea și descărcarea sincronă a tuturor neuronilor din cadrul nucleului, o proprietate care nu ar putea fi atinsă de sinapsele chimice, la care perioada latentă este relativ mare.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL XX

FIZIOLOGIA DIGESTIEI

Digestia este totalitatea fenomenelor mecanice, chimice şi fizico-chimice, care asigură procurarea (**alimentaţia**), prelucrarea mecanică şi dezintegrarea enzimatică a alimentelor complexe în principii alimentare simple, numite nutrimente. Digestia asigură transferarea acestor nutrimente în ţesuturi. Absorbţia este utilizarea lor în scop plastic, energetic şi funcţional.

Fiecare segment al tubului digestiv (la om) este adaptat exercitării unei anumite funcţii: 1) masticaţia, propulsia şi depozitarea conţinutului tubului digestiv; 2) secreţia sucurilor digestive; 3) digestia alimentelor şi 4) absorbţia principiilor alimentare.

Pentru a asigura aprovizionarea continuă a organismului cu apă, vitamine, electroliţi şi nutrimente, alimentele trebuie să se deplaseze de-a lungul segmentelor sale cu o viteză, care să fie suficient de lentă, pentru a putea avea loc digestia şi absorbţia, dar în acelaşi timp, să fie suficient de rapidă, pentru a putea aproviziona organismul cu nutrimentele necesare.

Consideraţii generale ale reglării tractului gastrointestinal

Inervaţia tractului gastrointestinal. Tractul gastrointestinal prezintă o **inervaţie intrinsecă şi extrinsecă** (fig. 261).

Inervaţia intrinsecă este asigurată prin **plexul mienteric** (Auerbach), localizat între stratul muscular longitudinal extern şi stratul muscular circular mijlociu, şi **plexul submucos** (Meissner), localizat în submucoasă. Cele două plexuri prezintă numeroase interconexiuni şi **neuroni senzitivi,** a căror dendrite vin în contact sau formează receptorii din pereţii tractului digestiv. Receptorii din mucoasă sînt **mecanoreceptorii,** sensibili la distensia pereţilor gastrointestinali, şi **chemoreceptorii,** care sesizează compoziţia conţinutului din lumenul gastrointestinal.

Neuronii plexurilor intrinseci au ca efectori **celulele secretoare de hormoni şi stratul muscular.**

Există, de asemenea, mulţi neuroni intercalari. Circa un milion de neuroni conţin nu numai acetilcolină şi noradrenalină, ci şi **serotonină, substanţa P, somatostatină, encefaline, colecistochinină, peptidul eliberator de gastrină, neurotensină,** şi, probabil, **angiotensină II.** Majoritatea acestor peptide, ca şi serotonina, se găsesc şi în celulele glandulare din mucoasă. Modul în care neuronii peptid-ergici intramurali interacţionează cu alţi neuroni, în vederea reglării funcţiei gastrointestinale, nu este complet determinat. În general, plexurile nervoase intrinseci sînt responsabile de contracţiile peristaltice şi alte tipuri de contracţii; de unde rezultă că activitatea motorie coordonată a tractului gastrointestinal poate avea loc şi în absenţa inervaţiei extrinseci.

Inervaţia extrinsecă a tractului gastrointestinal este asigurată de fibrele vegetative parasimpatice şi simpatice. De regulă, fibrele parasimpatice colinergice intensifică activitatea muşchilor netezi, iar simpaticul noradrenergic, inhibă

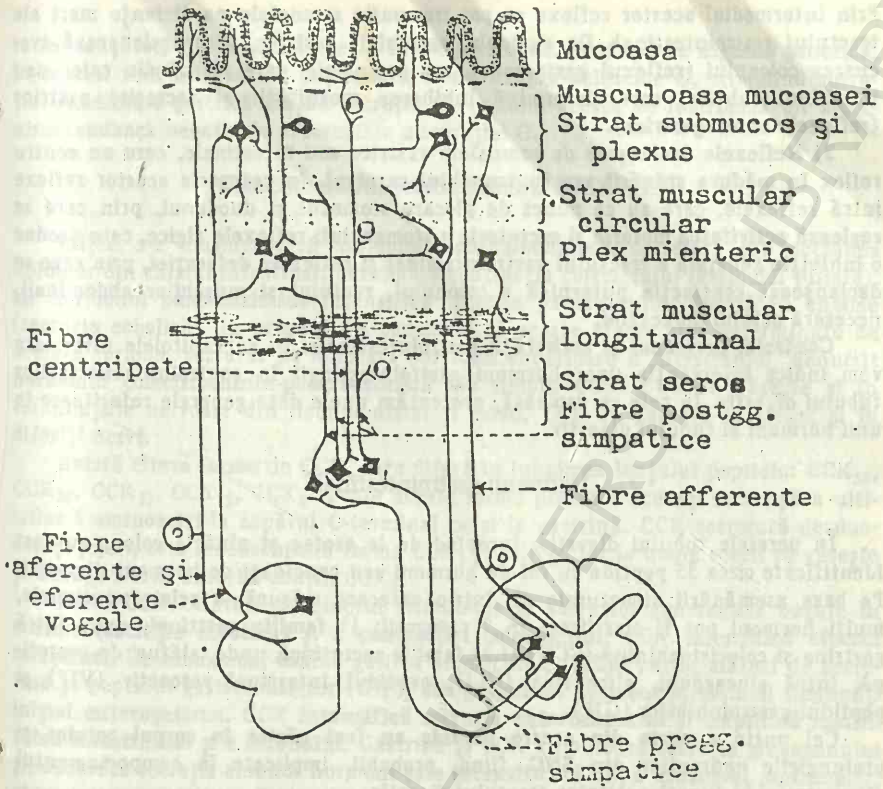


Fig. 261. Fibre nervoase extrinseci şi intrinseci din plexul mienteric. Se observă inervarea simpatică a neuronilor din plexul mienteric şi conexiunile lor (După Schofield)

această activitate şi contractă sfincterele. **Fibrele preganglionare parasimpatice** vagale şi ale nervilor sacrali pelvici sinapsează, de regulă, cu neuronii colinergici din plexurile submucos şi mienteric. **Fibrele simpatice sînt fibre postganglionare,** din care unele din ele sinapsează cu neuronii colinergici postganglionari parasimpatici, inhibînd secreţia acetilcolinei. Alte fibre postganglionare simpatice sinapsează cu muşchii netezi din tunica musculară a vaselor sangvine, determinînd vasoconstricţia, sau cu muşchii netezi ai intestinului.

Reflexele gastrointestinale. Localizarea anatomică a SN enteric şi conexiunile sale cu sistemele parasimpatice şi simpatice stau la baza a 3 tipuri de reflexe gastrointestinale, care controlează activitatea gastrointestinală. Aceste reflexe sînt:

1) **Reflexele care se închid la nivelul SN enteric (reflexele locale).** Acest tip întruneşte reflexele ce verifică secreţia gastrointestinală, mişcările peristaltice şi de amestecare, efectele inhibitorii locale etc.

2) **Reflexele, declanşate de la nivelul intestinului, dar care se închid la nivelul ganglionilor simpatici prevertebrali,** de unde pleacă calea eferentă spre intestin.

Prin intermediul acestor reflexe se pot transmite semnalele pe distanțe mari ale tractului gastrointestinal. De exemplu, semnalele gastrice, care declanșează evacuarea colonului (reflexul gastrocolic), sau semnalele, care pleacă din colon sau intestinul subțire, care determină inhibarea motilității și secreției gastrice (reflexele enterogastrice).

3) Reflexele declanșate de semnalele gastrice sau intestinale, care au centru reflex în măduva spinării sau în trunchiul cerebral. În categoria acestor reflexe intră reflexele, care au ca punct de plecare stomacul și duodenul, prin care se reglează activitatea motorie și secretorie a stomacului; reflexele algice, care produc o inhibiție generală a tractului gastrointestinal și reflexele defecației, prin care se declanșează contracția puternică a colonului, rectului și mușchilor abdominali, necesară actului defecației.

Controlul hormonal al activității gastrointestinale. În subcapitolele ulterioare vom indica intervenția unor hormoni gastrointestinali în controlul activităților tubului digestiv. În cele ce urmează, prezentăm unele date generale referitoare la unii hormoni ai tubului digestiv.

Hormonii gastrointestinali

În peretele tubului digestiv, începînd de la esofag și pînă la colon, au fost identificate circa 35 peptide cu rol de hormoni sau candidați de hormoni digestivi. Pe baza asemănării structurale și, într-o oarecare măsură, a celei funcționale, mulți hormoni pot fi clasificați în 2 categorii: 1) familia gastrinei, unde intră gastrina și colecistochinina (CCK) și 2) familia secretinei, unde, alături de secretină, intră glucagonul, glicentina (GLI), peptidul intestinal vaspactiv (VIP) și peptidul gastroinhibitor (GIP).

Cel puțin o parte din aceste peptide au fost găsite în corpul celular și prelungirile neuronilor din SNC, fiind, probabil, implicate în comportamentul alimentar și în funcționalitatea tractului digestiv.

Gastrina (G) este secretată de celulele G, prezente în mare număr în porțiunea medie a glandelor pilorice și antrale, mai puțin abundente în duodenul proximal și rare în mucoasa jejunală.

Membrana plasmatică apicală a celulelor G este prevăzută cu microvilozități, la nivelul cărora se găsesc receptorii, responsabili de stimularea și inhibarea secreției G.

În prezent sînt recunoscute 3 forme de gastrină, care diferă între ele prin lungimea lanțului de aminoacizi: G_{34}, G_{17} și G_{14}. Toate au aceeași configurație la capătul C-terminal. G_{17} reprezintă forma principală care stimulează secreția acidă gastrică.

Inactivarea gastrinelor se realizează la nivelul rinichilor și a intestinului subțire.

În doze farmacologice, G determină o varietate de efecte, dar rolul fiziologic de bază al G constă în stimularea secreției HCl și a pepsinogenului, creșterea mucoasei gastrice și intensificarea motilității gastrice, concomitent cu contracția sfincterului cardiac. Datorită asemănării structurale cu CCK, gastrina activează secreția pancreatică și motilitatea colecistului.

Controlul secreției de G se realizează pe cale nervoasă și umorală. Nervul vag prin intermediul peptidului eliberator al gastrinei (GRP), care funcționează ca neu

rotransmițător, stimulează secreția G. De asemenea, produșii de digestie proteică, în special unii aminoacizi, acționează direct asupra celulelor G, stimulînd secreția. Aciditatea gastrică inhibă secreția G. În felul acesta se realizează un mecanism feedback negativ de autoreglare a secreției G.

Colecistochinin-pancreozimina (CCK–PZ)

Inițial s-a considerat că hormonul colecistochinina, secretată sub acțiunea lipidelor din chimul intestinal, determină contracția colecistului (veziculei biliare), iar hormonul pancreozimina intensifică secreția pancreasului, bogată în enzime (secreție ecbolică). În prezent s-a constatat că aceste efecte sînt determinate de același hormon, secretat de mucoasa porțiunii superioare a intestinului, denumit hormonul colecistochinin-pancreozimină sau simplu CCK. CCK se găsește și în terminațiile nervoase din ileonul distal și colon. CCK se găsește în creier și în diferiți nervi.

Există cîteva forme de CCK, care diferă în lungimea lanțului peptidic: CCK_{58}, CCK_{39}, CCK_{33}, CCK_{12}, CCK_8. Toate aceste forme prezintă aceeași secvență a ultimilor 5 aminoacizi la capătul C-terminal ca și la gastrină. CCK secretată de duoden și jejun, este îndeosebi sub forma CCK_8 și CCK_{12}, iar la unele specii se găsește și CCK_{58}. Nervii enterici conțin CCK_4.

Rolul CCK. Alături de efectul stimulator al secreției pancreatice bogate în enzime (secreție ecbolică) și a contracției colecistului, CCK intensifică efectul secretinei. De asemenea, inhibă golirea stomacului, făcînd parte, alături de secretină și peptidul gastroinhibitor (GIP), din grupul de hormoni intestinali denumiți inițial enterogastron. CCK intensifică secreția enterochinazei și amplifică motilitatea intestinului și a colonului. Gastrina și CCK stimulează secreția glucagonului și, deoarece secreția ambilor hormoni este intensificată după consumul proteinelor, ei ar putea constitui „factorul intestinal" care stimulează secreția glucagonului.

Reglarea secreției. Secreția CCK este stimulată de produșii digestiei proteice, îndeosebi peptidele și aminoacizii, și de prezența acizilor grași cu un lanț mai lung de 10 atomi de carbon.

Deoarece bila și sucul pancreatic, care se varsă în duoden sub acțiunea CCK, grăbesc digestia lipidelor și a proteinelor, iar produșii de digestie rezultați, intensifică secreția CCK, se creează un mecanism feedback pozitiv de reglare a secreției CCK. Acțiunea acestui mecanism încetează odată ce produșii de digestie înaintează spre porțiunile terminale ale tractului gastrointestinal.

CCK a fost găsită și în creier și LCR. Se consideră că eliberarea CCK în sînge, în timpul digestiei, ar reprezenta cel mai important semnal de sațietate. Administrarea intracerebrală a CCK, inhibă ingestia de alimente; la șoarecii obezi, conținutul CCK central e mai redus decît la cei normali.

Acțiunea CCK asupra pancreasului exocrin este realizată prin activarea fosfolipazei C, care mărește concentrația intracelulară de IP_3 și DAG.

Secretina (S)

S este primul hormon identificat de Bayliss și Starling (1902). Este secretată de celulele S, situate în profunzimea glandelor din mucoasa porțiunii superioare a intestinului subțire. A fost identificată și la nivelul SNC.

A fost izolată o singură formă de S formată din 27 aminoacizi.

Funcţia. S intensifică secreţia unui suc pancreatic apos şi alcalin (**secreţie hidrolatică**). De asemenea, intensifică efectul CCK asupra pancreasului. Făcînd parte din grupul hormonilor enterogastron, S **diminuează secreţia gastrică** şi provoacă **contracţia sfincterului piloric**, mărind timpul de evacuare a stomacului.

Reglarea secreţiei. Secreţia S este stimulată de **produşii de digestie proteică** şi HCl, care vin în contact cu mucoasa duodenală. Reglarea secreţiei S prin HCl reprezintă un exemplu de **control prin mecanism feedback:** HCl stimulează secreţia S care, prin intensificarea secreţiei de bicarbonat de către pancreas, neutralizează aciditatea şi stopează secreţia S. **Somatostatina şi metencefalina inhibă secreţia S.**

Peptidul gastroinhibitor (GIP)

GIP este un polipeptid format din 43 aminoacizi. Se găseşte în mucoasa duodenului şi a jejunului. El inhibă secreţia şi motilitatea gastrică, de unde îi vine şi numele (fig. 262). **Stimulează secreţia de insulină.** Efect insulinosecretor manifestă şi gastrina, CCK, secretina şi glucagonul, dar se pare că GIP reprezintă hormonul gastrointestinal, care stimulează în doze fiziologice secreţia de insulină.

Polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP). VIP se găseşte în nervii întregului tub gastrointestinal şi în sînge. **Stimulează secreţia intestinală de electroliţi şi apă şi inhibă secreţia gastrică.** La nivelul glandelor salivare, potenţează efectul acetilcolinei. Dilată vasele sangvine din circulaţia sistemică, fiind un puternic **agent hipotensiv.** Se găseşte şi în diverse regiuni cerebrale şi nervi vegetativi, unde este prezentă şi acetilcolina.

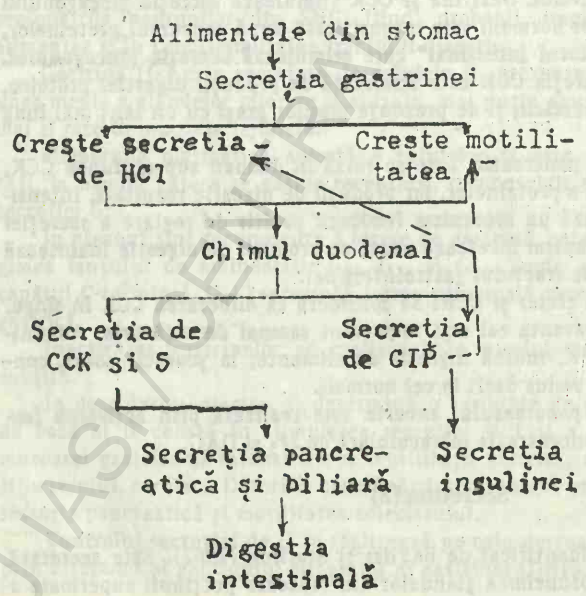


Fig. 262. Acţiunea integrată a gastrinei, secretinei, CCK şi a GIP în facilitarea digestiei şi utilizarea nutrimentelor absorbite. Linia întreruptă arată efect inhibitor (Ganong)

Alţi hormoni gastrointestinali

Motilina este un polipeptid format din 22 aminoacizi, extras din mucoasa duodenală. Se găseşte şi în mucoasa gastrică, submucoasa şi stratul muscular al esofagului, stomacului, jejunoileonului, colonului şi veziculei biliare. Neuroni cu motilină au fost evidenţiaţi şi la nivelul SNC; hipofiza şi epifiza conţine, de asemenea, acest hormon.

În perioada digestivă concentraţia motilinei scade, iar spre sfîrşitul acestei perioade, nivelul creşte. Motilina stimulează activitatea gastrointestinală în faza interdigestivă, pregătind intestinul pentru prînzul care va urma. Din aceste motive poate fi considerat ca **„hormon interdigestiv"**.

Substanţa P se află în celulele endocrine ale tractului gastrointestinal. Ea amplifică motilitatea intestinului subţire.

Somatostatina, descoperită iniţial la nivelul hipotalamusului ca hormon ce inhibă secreţia somatotropinei, este secretată în circulaţia sistemică de celulele D ale pancreasului şi ale mucoasei tractului gastrointestinal. Ca şi la nivelul hipotalamusului, somatostatina din tractul gastrointestinal există sub două forme: somatostatina 28 şi 14, ambele forme fiind active. Ea **inhibă secreţia gastrinei, VIP, GIP, secretinei şi motilinei.** Asemănător altor hormoni gastrointestinali, somatostatina **este secretată în cantitate mare şi exocrin**, în lumenul gastric. **Secreţia** somatostatinei **este intensificată de HCl** din lumenul gastric. Acţionînd într-o manieră **„paracrină"**, somatostatina mediază efectul inhibitor al HCl asupra secreţiei gastrinei. De asemenea, somatostatina **inhibă secreţia** exocrină a **pancreasului, secreţia** gastrică de **HCl, contracţia colecistului şi absorbţia glucozei, aminoacizilor** şi a **lipidelor.**

Glucagonul este secretat de celulele A pancreatice şi din mucoasa gastrică şi duodenală. Clucagonul tractului gastrointestinal contribuie la apariţia hiperglicemiei, observată la diabetici.

Intestinul secretă şi o substanţă cu reactivitate imunologică glucagon-like, numită **hormonul glicentina (GLI)**, care are o distribuţie diferită de a glucagonului tubului digestiv. GLI prezintă unele efecte asemănătoare cu ale glucagonului. La nivelul tubului digestiv, rolul GLI este necunoscut.

Drept **hormoni gastrointestinali** pot fi consideraţi **encefalinele, neurotensina, serotonina şi histamina.** După cum am arătat în paginile anterioare, serotonina, substanţa P, VIP, somatostatina, encefalinele, CCK şi neurotensina se găsesc în celulele glandulare şi în fibrele nervoase. **Encefalinele** se pare că au un **rol inhibitor asupra motilităţii şi secreţiei intestinale şi pancreatice. Neurotensina inhibă secreţia acidă şi motilitatea** gastrointestinală.

Dinorfina se găseşte şi în duoden. De asemenea, TRH şi ACTH se găsesc şi în tubul gastrointestinal, avînd funcţie nedeterminată.

Urogastrona este asemănătoare factorului epidermal de creştere. Previne apariţia ulcerului duodenal.

Polipeptidul pancreatic (PP) a fost tratat la pancreasul endocrin. PP produce **scăderea secreţiei sucului pancreatic şi reduce conţinutul de bilirubină şi creşte motilitatea intestinală.** În acest mod PP intervine ca un moderator în autoreglarea secreţiei pancreaticobiliare în condiţiile ingestiei de alimente, moderînd debitul de suc pancreatic şi bilă ajunsă în duoden.

Eliberarea PP este rapidă şi puternică după ingestia de proteine. O serie de hormoni gastrointestinali (VIP, GIP, secretina şi bombezina) stimulează eliberarea PP.

Caerulcina, un decapeptid izolat din pielea broaştei Hyla caerulea, are în compoziţia sa aceiaşi 5 aminoacizi C-terminal şi 2 aminoacizi N-terminal, ca şi gastrina. Ea prezintă toate proprietăţile gastrinei şi CCK de la mamifere.

Bombezina. Face parte dintr-un complex de peptide (similare ca structură şi acţiuni, extrase din pielea mai multor specii de batracieni), avînd ca acţiune principală stimularea secreţiei gastrinei.

Recent, în mucoasa gastrică şi duodenală a mamiferelor a fost izolat un peptid gastrineliberator, ce conţine 27 aminoacizi, dintre care primii 9 sînt identici cu ai bombezinei.

La om, bombezina stimulează secreţia gastrică şi secreţia de enzime pancreatice; contractă vezicula biliară şi diminuează motilitatea gastrică şi intestinală, activează secreţia de insulină, PP şi glucagon.

ACTIVITĂŢILE TUBULUI DIGESTIV

Tubul digestiv realizează activităţi motorii, secretorii, digestive şi de absorbţie.

Motilitatea tubului digestiv

Masticaţia

Masticaţia este un proces complex, care constă în fragmentarea mecanică a alimentelor solide şi semisolide, concomitent cu îmbibarea lor cu salivă. Actul masticaţiei constă în mişcări ritmice de coborîre şi ridicare a mandibulei, cărora li se supraadaugă mişcări de propulsie, retropulsie şi de lateralitate, asociate cu mişcările buzelor, obrajilor şi ale limbii, care, acţionînd coordonat, dirijează bolul alimentar între dinţi.

La procesul masticaţiei contribuie dinţii: incisivii cu rol de tăiere, caninii, în sfîşierea alimentelor, iar premolarii şi molarii, în măcinarea alimentelor.

Masticaţia este un act parţial voluntar şi parţial reflex. Ea e iniţiată prin deschiderea voluntară a gurii, prin semnalele nervoase care pleacă din zona motorie corticală. Coborîrea mandibulei determină întinderea fusurilor neuromusculare, care declanşează reflexul miotatic. Semnalele proprioceptive ajung în final, prin intermediul nervului V, la centrul bulbo-pontin al masticaţiei, de unde pornesc comenzi motorii prin nervii VII la buze şi obraji, prin XII la musculatura limbii şi prin nervii V la muşchii ridicători ai mandibulei, declanşînd contracţia lor şi apropierea arcadelor dentare. Bolul alimentar, comprimat între arcadele dentare, stimulează presoreceptorii situaţi în parodonţiu, pulpa dentară, gingie, mucoasa palatului dur, suprafaţa dorsală a limbii etc. şi proprioceptorii musculotendinoşi Golgi. Aceste semnale sînt transmise, prin fibrele senzitive ale nervului V, în centrul masticaţiei, de unde pornesc semnale inhibitoare pentru muşchii ridicători ai mandibulei şi semnale activatoare pentru muşchii coborîtori şi ciclul reîncepe. Deci, centrul bulbo-pontin al masticaţiei, pe baza informaţiilor primite

de la nivelul gurii, activează sau inhibă diverşi nuclei motori, implicaţi în masticaţie. Centrul masticator bulbo-pontin, în afara influenţelor periferice (bucale), este coordonat şi de stimulii proveniţi de la centrii nervoşi superiori (zonele corticale din apropierea segmentelor centrale ale analizatorilor gustativi şi olfactivi, amigdalei, hipotalamusului, formaţiunii reticulate), care corelează masticaţia cu celelalte manifestări digestive.

Deglutiţia

Deglutiţia este un proces constituit dintr-un lanţ de reflexe, prin care conţinutul bucal străbate faringele şi esofagul, ajungînd în stomac. În funcţie de situaţia topografică a bolului alimentar, se disting 3 timpi ai deglutiţiei: bucal, faringian şi esofagian, dintre care numai primul poate fi declanşat şi oprit voluntar, iar după ce bolul a trecut istmul buco-faringian, progresiunea sa pînă în stomac nu mai poate fi controlată voluntar.

Timpul bucal: deglutiţia debutează cu plasarea alimentului masticat, însalivat şi adunat sub formă de bol alimentar, pe faţa posterioară a limbii, pentru a sfîrşi cu trecerea acestuia prin istmul buco-faringian, limitat de pilierii anteriori (muşchii palatogloşi). Apoi, bolul alimentar, situat în spaţiul cuprins dintre dosul limbii şi bolta palatină, este împins posterior prin acţiunea de piston, realizată de ridicarea vîrfului limbii pe arcada dentară superioară. Întreaga parte anterioară a limbii se ridică şi se lipeşte pe palat, propulsînd bolul spre faringe printr-o mişcare bruscă, în sus şi îndărăt. Durata timpului bucal este în general scurtă, de circa 0,3 s şi se asociază cu oprirea masticaţiei şi respiraţiei.

Timpul faringian al deglutiţiei, declanşat de stimularea zonei receptoare de la nivelul istmului buco-faringian, se caracterizează prin: 1) contracţia susţinută a muşchilor care păstrează baza limbii ridicată, împiedicînd reîntoarcerea bolului alimentar în cavitatea bucală; 2) ridicarea vălului palatin cu scopul de a închide choanele, evitînd refluarea alimentelor în cavitatea nazală; 3) contracţia muşchilor suprahioidieni, ridicători ai faringelui şi laringelui aduc deschiderea laringelui la adăpostul epiglotei şi al rădăcinii limbii. Epiglota nu este indispensabilă pentru protecţia laringelui, pentru că atunci cînd este distrusă, alimentele nu pătrund în căile respiratorii, ridicarea laringelui fiind factorul principal de siguranţă. Odată cu ridicarea laringelui corzile vocale se apropie; 4) **sfincterul muscular esofagian superior** (primii 3 cm ai esofagului superior), care, prin contracţia sa tonică, menţine partea superioară a esofagului închisă, evitînd pătrunderea aerului în esofag în timpul inspiraţiei, se relaxează, permiţînd pătrunderea bolului alimentar din faringe în partea superioară a esofagului; 5) odată cu ridicarea laringelui şi relaxarea sfincterului esofagian superior, se contractă muşchiul constrictor superior al faringelui, care generează o undă peristaltică rapidă, ce se deplasează în jos de-a lungul muşchilor faringieni, trecînd în musculatura esofagului. Deci, în timpul faringian al deglutiţiei, choanele şi traheea sînt închise, esofagul se deschide, iar unda peristaltică, apărută în zona faringelui, forţează bolul în partea superioară a esofagului.

Timpul esofagian al deglutiţiei asigură deplasarea bolului prin 2 tipuri de unde peristaltice: primare şi secundare. Undele primare reprezintă continuarea undelor plecate din faringe, care ajung în stomac în 8–10 s. Dacă în acest interval scurt al undei primare alimentele ingerate nu trec în stomac, distensia musculaturii netede

de la nivelul celor 2/3 inferioare ale esofagului excită plexul nervos intramural, care constituie factorul de declanşare a undelor peristaltice secundare.

Ultimii 2–5 cm ai esofagului, deşi anatomic nu prezintă caracterul unui sfincter, se contractă tonic şi închid esofagul. Zona respectivă reprezintă **sfincterul esofagian inferior** (cardia). Contracţia lui evită reflexul conţinutului gastric în esofag şi protejează mucoasa esofagului. Deschiderea sfincterului cardia este mediată de neuronii, care secretă VIP. Dozele mari de gastrină intensifică tonusul sfincterului cardia.

Controlul nervos al deglutiţiei

La om, reflexul deglutiţiei este declanşat de stimulii proveniţi de la nivelul receptorilor (mecano-, termo- şi chemoreceptori) din partea posterioară a limbii (Nervul IX) şi din zona reflexogenă, constituită din stîlpii anteriori şi posteriori şi peretele posterior esofagian (nervul V, ramura faringiană a nervului IX şi nervul X cu ramurile indicate în fig. 263). Deglutiţia poate fi declanşată şi voluntar, cu condiţia să existe în gură o substanţă de înghiţit. Dacă gura este perfect uscată, nu poate fi declanşat reflexul.

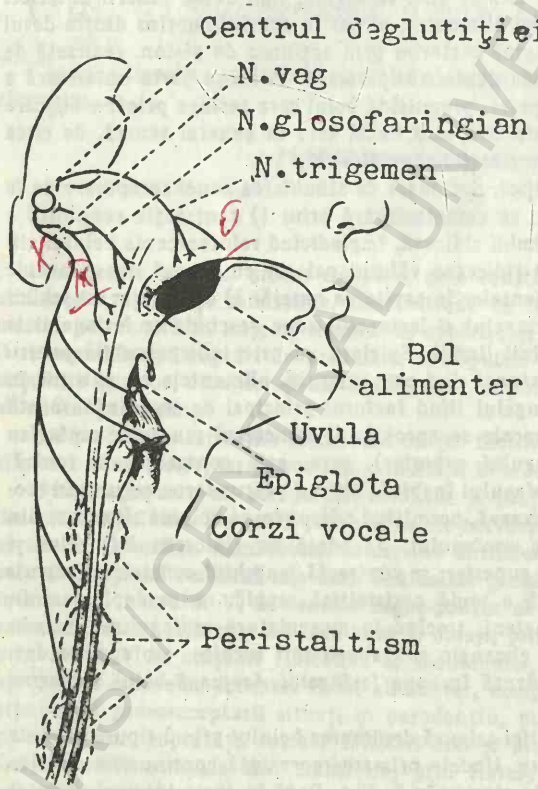


Fig. 263. Mecanismul deglutiţiei

Semnalele provenite de la nivelul receptorilor periferici, precum şi comanda corticală voluntară, ajung, prin intermediul nucleului tractului solitar şi al formaţiei reticulate, în **centrul deglutiţiei**, situat în bulb şi porţiunea inferioară a punţii. Stadiile ulterioare ale deglutiţiei sînt coordonate prin centrul deglutiţiei.

Căile eferente ale timpilor bucal şi faringian ai deglutiţiei, sînt reprezentate prin fibrele care ajung la muşchii respectivi prin nervii V, VII, IX, XI şi XII, iar fibrele motorii, care inervează esofagul, sînt de provenienţă vagală. În partea superioară a esofagului, dotată cu musculatură striată, inervaţia vagală este esenţială, ea declanşînd contracţiile peristaltice şi asigurînd progresiunea lor în funcţie de semnalele primite de la centrul deglutiţiei, în timp ce inervaţia intrinsecă modulează această activita-

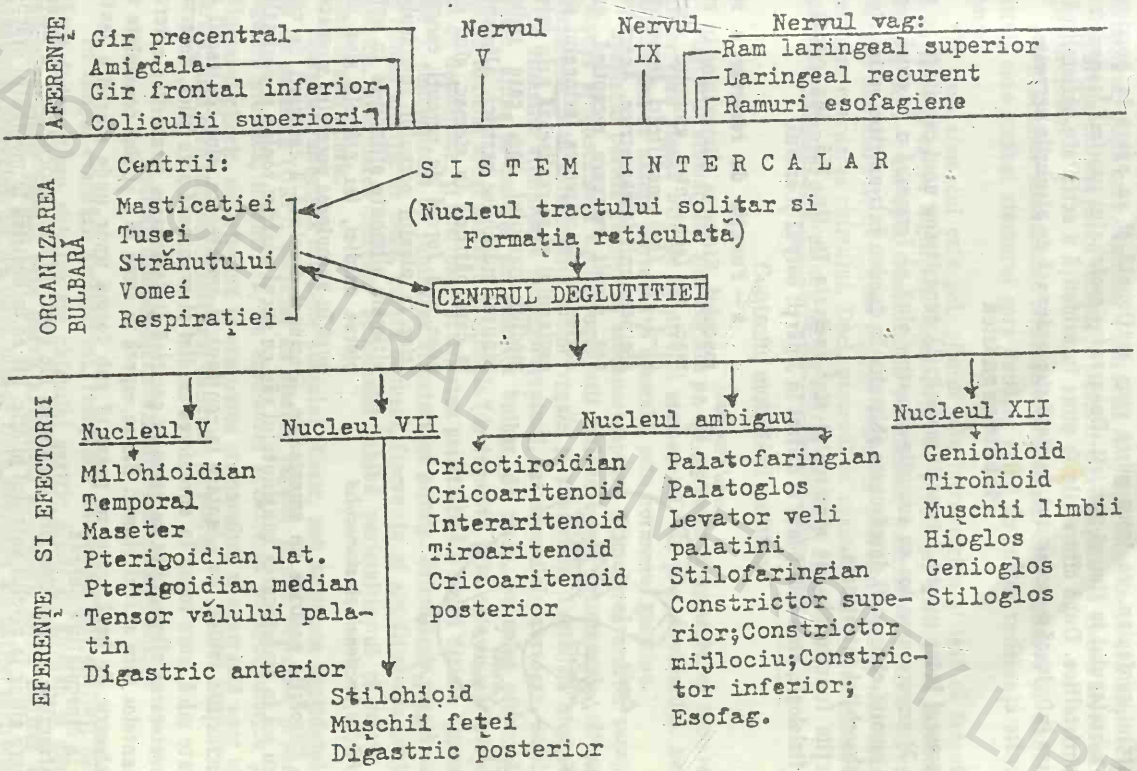


Fig. 264. Controlul nervos al efectorilor implicați în deglutiție

te. Într-adevăr, după cum rezultă din experienţa relatată mai jos, undele peristaltice nu se transmit prin musculatura esofagului din aproape în aproape, ci sînt iniţiate şi controlate aproape integral prin reflexe vago-vagale: dacă se secţionează o porţiune de esofag, se constată că unda peristaltică, apărută în zona orală a segmentului esofagian, va trece peste zona secţionată şi va apare în porţiunea distală a esofagului la timpul potrivit. Denervarea esofagului suprimă transmiterea undei peristaltice. După cîteva zile se pune în evidenţă o activitate peristaltică în porţiunea inferioară a esofagului, iniţiată şi coordonată de plexurile nervoase.

Motilitatea gastrică

Stomacul îndeplineşte 3 funcţii motorii: 1) depozitarea unei cantităţi de alimente; 2) amestecarea lor cu sucurile digestive pînă se formează o mixtură semilichidă numită **chim** şi 3) descărcarea chimului în duoden într-un ritm optim digestiei şi absorbţiei intestinale.

Părţile funcţionale ale stomacului sînt indicate în fig. 265. Din punct de vedere fiziologic, stomacul poate fi divizat în 2 părţi: **corpul** şi **antrul.**

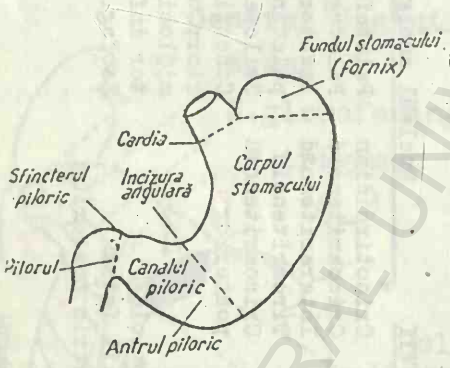


Fig. 265. Părţile funcţionale ale stomacului

a – **Funcţia de rezervor a stomacului.** Stocarea alimentelor în stomac, se face între anumite limite (1–1,5 l) fără modificări însemnate ale presiunii intragastrice. Acest proces, numit **relaxare receptivă,** este declanşat de mişcarea faringelui şi a esofagului şi se realizează prin intermediul nervului vag, care reduce tonusul muşchilor gastrici. Alimentele care pătrund în stomac, sînt dispuse sub formă de cercuri concentrice la nivelul corpului stomacului, ultimele alimente aflîndu-se în apropierea cardiei, iar primele sînt dispuse în apropierea peretelui stomacal.

b – **Mişcările gastrice de amestecare.** Stomacul prezintă 2 categorii de contracţii cu rol în amestecarea conţinutului său cu sucul gastric: tonice şi peristaltice.

Contracţiile tonice, de adaptare la conţinut şi amestecare, sînt contracţii de intensitate mică, care încep în apropierea cardiei şi avansează spre pilor, determinînd amestecarea alimentelor cu secreţia gastrică şi deplasarea straturilor externe ale alimentelor spre antrul piloric. Ele se repetă la circa 20 s şi **sînt controlate de ritmul electric de bază,** care se prezintă sub forma unor unde electrice lente, descrise la Musculatura netedă.

Contracţiile peristaltice sînt prelungiri ale contracţiilor tonice, care la intensitate mare ajung la nivelul antrului piloric. Ele se intensifică în momentul evacuării conţinutului gastric în duoden. Deschiderea pilorică fiind mică, la fiecare undă peristaltică numai cîţiva ml din conţinutul antrului piloric sînt expulzaţi în duoden, iar cea mai mare parte este aruncată înapoi spre corpul stomacului. Această **mişcare de retropulsie** contribuie într-o mare măsură la modificarea conţinutului gastric.

Există şi **contracţii de foame**, care apar la un stomac golit de mai mult timp (12–24 de ore de la ultima alimentaţie). Aceste contracţii coincid, de regulă, cu apariţia senzaţiei de foame, dar nu sînt implicate în controlul ingestiei de alimente. Dacă contracţiile de foame devin foarte puternice, ele se pot tetaniza timp de 2–3 minute, după care urmează contracţii liniştite timp de 10–15 minute, urmate de reapariţia contracţiilor tetanice. Deseori contracţiile de foame determină senzaţii dureroase.

c – **Evacuarea stomacului.** Evacuarea stomacului este realizată de undele peristaltice, care străbat stomacul spre duoden, avînd de învins rezistenţa sfincterului piloric.

Cît timp stomacul este gol, pilorul este întredeschis şi lasă să treacă secreţia gastrică şi saliva înghiţită. Gradientul de presiune, realizat în această situaţie, este de 3–5 cm apă. Contracţiile peristaltice intermitente, care determină o presiune mai mare de 50–70 cm H_2O în regiunea antrului piloric, sînt capabile să efectueze evacuarea chimului. Deci, procesul de evacuare este determinat în principal de gradientul de presiune dintre antrul piloric şi duoden.

Controlul motilităţii gastrice

Mişcările stomacului sînt **reglate pe căi nervoase şi umorale**, ca urmare a semnalelor care pleacă atît de la nivelul stomacului, cît şi a duodenului. Semnalele gastrice sînt de natură nervoasă şi umorală, prin hormonul **gastrina**.

Stomacul posedă chemo- şi mecanoreceptori. Stimularea acestor receptori din mucoasă şi musculoasă declanşează atît **reflexe locale intramurale**, cît şi **reflexe extrinsece**, prin intermediul căilor vagale şi simpatice. Distensia stomacului de către alimente stimulează mecanoreceptorii, iar semnalele nervoase, urmînd căile vagale, ajung la **centrul gastromotor bulbar**, de unde, pe calea eferentă vagală, inhibă tonusul zonei gastrice proximale (de depozit), prin care se măreşte capacitatea de depozitare, şi activează activitatea peristaltică a zonei distale („**pompa pilorică**"), concomitent cu inhibarea sfincterului piloric. Stimularea vagală accelerează ritmul electric de bază, creşte tonusul, frecvenţa şi amplitudinea contracţiilor gastrice. Stimularea **nervilor splanhnici** inhibă peristaltismul şi creşte tonusul sfincterului piloric.

Gastrina, eliberată din zona antrului piloric, **sub acţiunea peptidului eliberator de gastrină** (GRP), **secretat de fibrele vagale**, şi sub acţiunea **produşilor de digestie proteică**, intensifică, de asemenea, activitatea pompei pilorice şi inhibă sfincterul piloric, contribuind la evacuarea stomacului, şi contractă uşor sfincterul cardia, prin care împiedică refluxul chimului în esofag.

Factorii duodenali care inhibă golirea stomacului

În timpul evacuării stomacului, **receptorii duodenali** sînt excitaţi de proprietăţile fizice şi/sau chimice ale chimului gastric ajuns în duoden şi declanşează **reflexe mediate** parţial **prin nervii extrinseci simpatici**, avînd **centrul reflex în ganglionii prevertebrali**, de unde pleacă fibre eferente simpatice gastroinhibitorii, iar alte semnale pleacă **prin nervii vagi la centrul bulbar**, şi de aici la stomac. Unele semnale sînt transmise din duoden, direct, prin **sistemul nervos enteric**. Prin aceste **reflexe enterogastrice**, care inhibă peristaltismul antral şi evacuarea gastrică, se evită supraîncărcarea duodenului cu chim gastric.

Reflexul enterogastric este foarte sensibil la prezența substanțelor iritante și a acidității crescute a chimului ajuns în duoden. Blocînd evacuarea gastrică, reflexele enterogastrice permit neutralizarea acidității chimului prin secrețiile pancreatice.

Aceste reflexe sînt declanșate și de produșii de digestie proteică; diminuînd rata de golire a stomacului, se mărește timpul necesar digestiei proteinelor în segmentele superioare ale intestinului.

În sfîrșit, soluțiile hipo- sau hipertonice (îndeosebi hipertonice), declanșează reflexul inhibitor enterogastric, care va evita absorbția prea rapidă a lichidelor neizotonice, evitînd în felul acesta, modificările rapide ale echilibrului electrolitic.

Inhibarea motilității gastrice, pe cale umorală, se realizează prin intermediul unui complex hormonal (CCK, secretina, GIP), cunoscut în trecut sub numele de enterogastron. Eliberarea acestor hormoni este intensificată de prezența, îndeosebi, a lipidelor (CCK, GIP), dar și a glucidelor (GIP), cît și a HCl (secretina). În felul acesta se poate explica creșterea lentă a alcoolemiei la subiecți care au consumat alcool nu pe stomacul gol, ci plin îndeosebi cu lipide. Absorbția alcoolului prin stomac se face mult mai lent.

Alte reflexe inhibitoare gastrice sînt reflexul ileogastric (evacuarea gastrică încetinită în condițiile unui ileon umplut), reflexul anogastric (evacuarea gastrică încetinită datorită destinderii mecanice a anusului), precum și reflexe cu punct de plecare în nociceptorii viscero-somatici.

Motilitatea intestinului subțire

La 8–9 ore de la ingerare toate resturile alimentare ajung în cec, mișcările intestinului asigurînd contactul intim al alimentelor cu sucurile intestinale și progresiunea lor de-a lungul tractului digestiv.

Intestinul subțire prezintă mișcări segmentare, pendulare, tonice și mișcări peristaltice.

Mișcările segmentare se prezintă sub forma unor contracții inelare ale mușchilor circulari, apărute simultan în diverse porțiuni ale intestinului, pe care îl împart în segmente egale sau inegale. Contracțiile ulterioare, care apar cu o frecvență de 8–12 c./min, se instalează în segmentele intestinale care au fost relaxate (fig. 266). Aceste contracții sînt declanșate de ritmul electric de bază și amplificate de sistemul nervos enteric, în special de plexul mienteric.

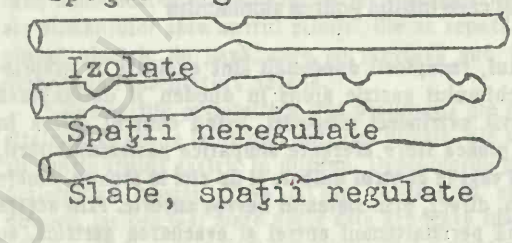


Fig. 266. Mișcările segmentare

Mișcările pendulare sînt considerate ca fiind efectul contracțiilor izolate ale fibrelor longitudinale, care asigură alunecarea anselor una pesta alta, intervenind și în modificarea conținutului.

Mișcările tonice sînt mișcări prin care mușchiul își modifică lungimea fără a-și modifica tensiunea. Aceste mișcări sînt prezente în toate zonele tubului digestiv, prevăzute cu musculatură netedă. Aceste

3 tipuri de mişcări descrise intră în categoria mişcărilor de amestecare, cu toate că ele asigură într-o oarecare măsură şi propulsia conţinutului intestinal.

Propulsia conţinutului intestinal este asigurată îndeosebi prin mişcările peristaltice (fig. 267). Undele peristaltice se transmit într-o singură direcţie, aboral, dinspre stomac spre porţiunile terminale ale intestinului subţire, fapt demonstrat prin secţionarea unei anse intestinale şi suturarea ei în poziţie inversă. În acest caz, unda peristaltică a ansei întoarse se transmite în sens ascendent. Direcţia de propagare a undei peristaltice se pare că este determinată de „polarizarea" plexului mienteric în direcţia anală, în sensul că regiunea proximală a intestinului ar fi locul de generare a impulsurilor peristaltice cu o frecvenţă mai mare (12 contracţii/minut în zona duodenului), decît zona distală (6–7 contracţii/minut în zona ileonului), zona proximală funcţionînd în maniera unui pace-maker, asemănător nodulului sinoatrial cardiac. Excitantul natural al peristaltismului este reprezentat de distensia intestinului de conţinutul său. În duoden apar şi mişcări antiperistaltice.

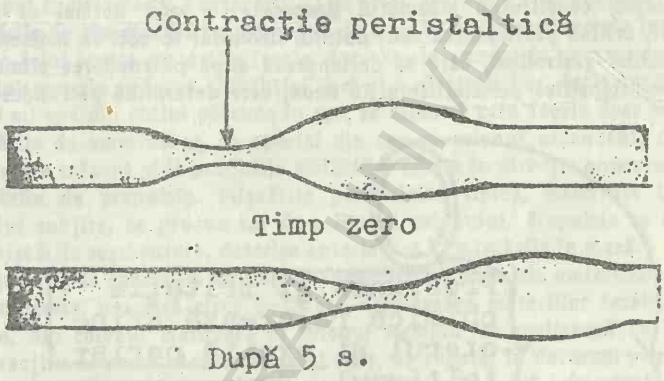


Fig. 267. Mişcările peristaltice

Activitatea peristaltică a intestinului subţire este mult intensificată de pătrunderea alimentelor în stomac, declanşînd reflexul gastroenteric, realizat prin intermediul plexului mienteric. Iritarea intensă a mucoasei intestinale poate determina mişcări peristaltice rapide şi foarte puternice, denumite rafale peristaltice (engl.-peristaltic rush), care împing rapid conţinutul intestinului subţire în intestinul gros, prin care se înlătură iritarea sau distensia prea mare a intestinului subţire. Acest tip de mişcări peristaltice sînt iniţiate, cu precădere, de sistemul nervos extrinsec prin intermediul nervului vag.

Motilitatea intestinului subţire este controlată şi pe cale umorală, prin hormonii gastroenterici. Serotonina, histamina, substanţa P, motilina, CCK etc. stimulează motilitatea, iar encefalinele, secretina şi neurotensina inhibă motilitatea intestinală. Unele fibre ale plexului mienteric au efect inhibitor asupra motilităţii. Aceste fibre secretă VIP sau alte peptide.

În cursul digestiei, vilozităţile intestinale se află într-o permanentă mişcare, determinată de contracţia musculaturii mucoasei. Cutarea mucoasei măreşte suprafaţa de absorbţie a intestinului. Prin contracţia vilozităţilor se favorizează circulaţia limfei din chiliferul central în sistemul circulator limfatic. De asemenea, se produce o agitaţie a fluidelor din jurul platoului striat, ceea ce determină expunerea unor noi zone de lichid, bogate în nutrimente, în contact cu mucoasa intestinală. Prin toate aceste mişcări se favorizează absorbţia şi transportul substanţelor absorbite la nivelul mucoasei intestinale.

Musculatura mucoasei este stimulată prin reflexe nervoase locale, care se închid la nivelul plexului submucos, şi prin nervii simpatici, care stimulează aceste mişcări.

Evacuarea ileonului. Funcţia principală a valvei ileocecale constă în prevenirea regurgitării conţinutului fecal din colon în intestinul subţire. După cum rezultă din fig. 268, buzele valvei ileocecale, care pătrund în cec, sînt perfect adaptate acestei funcţii. Traiectul ultimilor cm a porţiunii terminale a ileonului este îngroşat, constituind sfincterul ileocecal. În mod normal el este uşor contractat, evitînd pătrunderea conţinutului ileonului în cec. În momentul apariţiei reflexului gastroileal, care se declanşează după pătrunderea alimentelor în stomac, se intensifică peristaltismul în ileon, care determină pătrunderea a circa

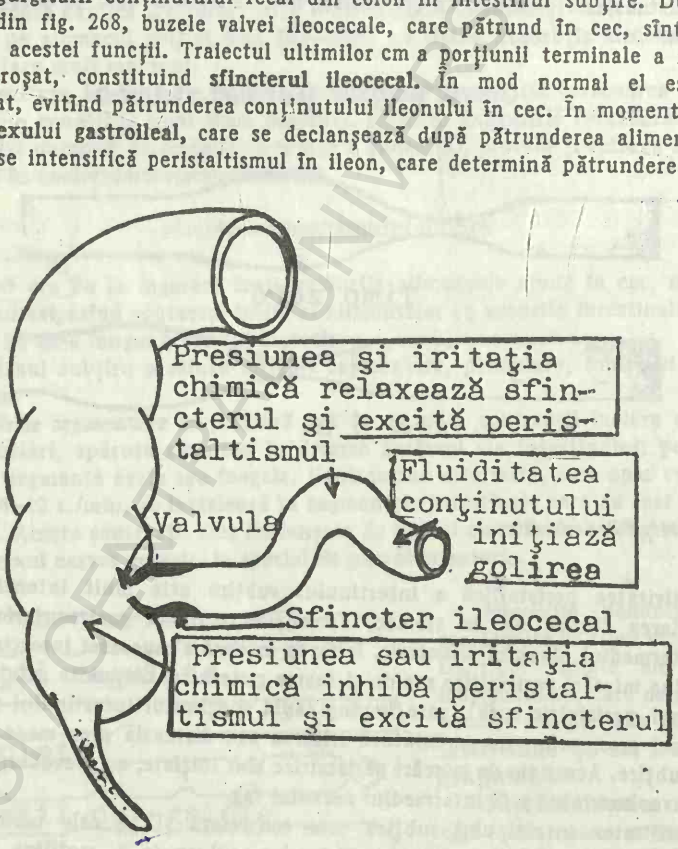


Fig. 268. Golirea la nivelul valvei ileocecale (Guyton)

4 ml chil intestinal în cec, la fiecare undă peristaltică. **Gastrina** gastrică are, de asemenea, un **efect relaxant** asupra sfincterului ileocecal.

Gradul de contracție al sfincterului ileocecal este controlat, cu precădere, prin reflexele inițiate în cec. Distensia cecului sau iritarea lui, ca în cazul unei apendicite, declanșează **constricția sfincterului** și întîrzierea evacuării conținutului intestinal în cec. Același efect se obține și în cazul **reflexelor viscero-simpatice**, inițiate de iritatea altor zone ale tubului digestiv, rinichilor sau a peritoneului. Reflexele sînt **mediate de plexul mienteric** și de **nervii extrinseci simpatici**, avînd centrul reflex în ganglionii paravertebrali.

Motilitatea colonului

Funcțiile de bază ale colonului constau în 1) absorbția apei și a electroliților și 2) conservarea materiilor fecale pînă la expulzarea lor. Jumătatea proximală a colonului este legată, îndeosebi, de procesul de absorbție, iar jumătatea distală, este răspunzătoare de conservarea materiilor fecale. Deoarece aceste funcții nu necesită mișcări intense de lungă durată, colonul se contractă, în general, lent. Mișcările pot fi divizate în 2 categorii: 1) de amestecare și 2) de propulsie.

Mișcările de amestecare se aseamănă cu mișcările segmentare ale intestinului subțire. În felul acesta materiile fecale sînt expuse treptat în contact cu mucoasa intestinului gros, în vederea absorbției apei și a electroliților, încît din totalul de circa 1500 ml apă din chilul pătruns în cec, se elimină prin fecale doar 80–150 ml.

Mișcările de amestecare, în special din cec și colonul ascendent, contribuie într-o oarecare măsură și la propulsia materiilor fecale în direcția anusului.

Mișcările de propulsie. Mișcările peristaltice tipice, observate la nivelul intestinului subțire, se produc rar de-a lungul colonului. Propulsia se realizează prin: 1) mișcările segmentare, descrise anterior, și 2) mișcările în masă.

Cu ajutorul, în special, a mișcărilor segmentare, propulsia materiilor din cec în colonul transvers, necesită circa 8–15 ore. Deplasarea materiilor fecale, devenite semisolide, din colonul transvers în colonul sigmoid, se realizează cu precădere prin contracțiile în masă. Aceste mișcări apar, de regulă, în decursul primei ore de la micul dejun și durează circa 15 minute. Mișcările în masă reprezintă o formă a mișcărilor peristaltice: în zona colonului dilatat, de regulă, a colonului transvers, apare un inel de contracție, care se răspîndește pe o zonă de circa 20 cm a colonului, în direcția distală de zona unde a apărut inițial contracția, forțînd deplasarea în masă a materiilor fecale spre colonul sigmoid. Cît durează mișcările în masă, mișcările segmentare dispar. Inițierea unei serii de contracții complete durează circa 30 secunde, iar relaxarea se produce după circa 2–3 minute, după care contracțiile în masă reapar. Contracțiile în masă durează circa 10 minute – 1,5 ore, după care vor reapare la un interval de 12–24 de ore. Mișcările în masă pot apare în orice parte a colonului, dar, de regulă, ele sînt inițiate în colonul transvers și colonul descendent.

Apariția mișcărilor în masă, după ingestia de alimente, este facilitată de **reflexele gastrocolice** și **duodenocolice**. În lipsa inervației extrinsece, intensitatea actelor reflexe este slabă, ceea ce sugerează că **reflexele de intensitate slabă sînt mediate de plexurile intrinsece**, în special cel **mienteric**, iar reflexele puternice se realizează cu participarea **sistemului vegetativ extrinsec**. Mișcările în masă pot fi inițiate prin stimularea intensă a parasimpaticului (n. vag pentru colonul drept

şi 1/2 colonului transvers şi nervul pelvic, pentru restul colonului). De asemenea, aceste reflexe pot fi iniţiate prin supradistensia colonului.

Factorii umorali, care stimulează motilitatea colonului, sînt reprezentaţi prin gastrină, serotonină, CCK.

Participări dovedite, dar încă incomplet clarificate, au enteroglucagonul, motilina, endorfinele şi GIP.

O atenţie aparte trebuie acordată conţinutului în fibre vegetale a raţiei alimentare. Prezenţa lor zilnică în alimentaţie este deosebit de avantajoasă pentru organism, deoarece stimulează şi reglează motilitatea intestinală şi contribuie la fixarea şi eliminarea substanţelor toxice, cancerogene etc.

Curs 10

Defecaţia

Defecaţia este un act motor, care constă în eliminarea la exterior a materiilor fecale. Acest act este coordonat de centrii medulari şi controlat cortical. Cea mai mare parte din timp, rectul este aproape gol, din cauza unui sfincter funcţional slab, situat la joncţiunea sigmoido-rectală. Reflexul defecaţiei este declanşat în condiţii fiziologice, atunci cînd mişcările în masă împing sub presiune în rect conţinutul colonului sigmoid. Odată atins pragul critic al distensiei peretelui rectal, sînt iniţiate semnale, care se transmit prin plexul mienteric, ce iniţiază unde peristaltice în colonul descendent, sigmoid şi rect, forţînd materiile fecale spre anus. Odată cu apropierea undei peristaltice spre anus, sfincterul anal intern se relaxează, iar dacă sfincterul extern se relaxează şi el, are loc defecaţia. Acest efect global se numeşte reflexul intrinsec al defecaţiei. De regulă, acest reflex este slab şi pentru a fi eficient trebuie întărit prin reflexul parasimpatic al defecaţiei. Semnale nervoase sînt conduse prin nervii pelvici în centrii sacrali ai defecaţiei (S_2–S_4) (fig. 269). Calea eferentă este reprezentată prin fibrele parasimpatice ale nervului pelvic, care intensifică peristaltismul intestinal şi anorectal şi relaxează sfincterul intern neted, fapt ce duce la evacuarea materiilor fecale din ampula rectală în exterior.

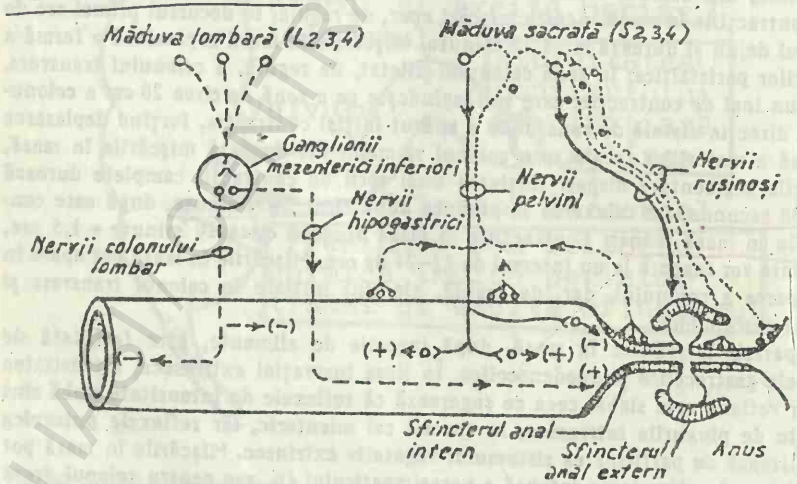


Fig. 269. Inervaţia sfincterului anal şi a colonului distal la pisică (După Bishop)

Conducția

Circuitul simpatic deține în condiții fiziologice o funcționalitate redusă, fiind reprezentat de fibre aferente și eferente, aparținînd simpaticului lombar, ce împrumută **calea nervilor hipogastrici.** Centrul simpatic se află în măduva lombară, care asigură **contenția materiilor fecale**, prin diminuarea peristaltismului enterocolic și prin contracția sfincterului anal intern.

Controlul voluntar al defecației se realizează prin intervenția scoarței cerebrale. Aferențele, pornite de la receptorii anali, ajung la nivel medular prin nervii pelvici, hipogastrici și rușinoși, unde, pe de o parte, închid circuitele reflexe medulare, iar pe de altă parte, iau calea fasciculelor Goll și Burdach și spinotalamice, prin intermediul cărora ajung în final, prin releu talamic, la nivelul scoarței cerebrale, generînd senzația necesității defecației. Comenzile motorii corticale ajung la motoneuronii medulari, probabil, prin intermediul căilor piramidale, de unde prin nervii rușinoși sînt transmise comenzi spre sfincterul anal extern striat. În stadiul de contenție, centrii corticali mențin sfincterul extern într-o stare de contracție tonică. În momentul defecației, cînd permit împrejurările, centrul cortical comandă relaxarea sfincterului extern, evacuarea materiilor fecale fiind determinată de activitatea peristaltismului din colonul descendent, sigmoid și rect, favorizată și de creșterea presiunii toraco-abdominale. Defecația este, deci, un act reflex spinal, care poate fi inhibat voluntar, prin menținerea sfincterului anal extern contractat, sau poate fi facilitat voluntar, prin relaxarea sfincterului și contracția musculaturii abdominale și a diafragmului.

La adulți, defecația pe lîngă activitatea reflex-necondiționată, conține și o importantă **componentă reflex-condiționată** (declanșarea defecației la o anumită oră, prin reflexul condiționat de timp, sau în anumite condiții ambientale).

Frecvența defecațiilor este de 1–3 ori pe zi, dar există mulți subiecți normali, care exercită acest act, o dată la 2–3 zile.

Eliminarea totală a resturilor alimentare a unui prînz test se face în 5–7 zile, în primele 3 zile tranzitînd prin tubul digestiv aproximativ 70% din cantitatea ingerată.

FUNCȚIA SECRETORIE A TUBULUI DIGESTIV

1. Secreția salivară

Saliva reprezintă produsul de secreție a celor 3 perechi de glande salivare (**parotide, submaxilare și sublinguale**) și a numeroaselor glande mici situate în mucoasa bucală. Secreția zilnică de salivă variază: la om, circa 800 ml–1,5 l; la cal, 40–45 l, iar la bovine, peste 50 l. Densitatea salivei variază între 1,003–1,008, iar pH-ul, între 6–7,4. Compoziția salivei este variabilă, depinzînd de rata de secreție (Vz. Lucrările practice).

Principala enzimă din salivă este **ptialina**, o alfa-amilază salivară, care acționează asupra amidonului fiert sau copt. Nu descompune celuloza. PH-ul optim de acțiune este în jur de 6,8, dar acțiunea amilazei continuă și în stomac pentru circa 1/2 ore, pînă cînd bolul alimentar se acidifică.

Lipaza linguală, secretată de glandele Ebner de pe suprafața dorsală a limbii, este activată în stomac, putînd digera pînă la 30% din trigliceride.

Saliva conţine o enzimă bactericidă, **lizozim**, care are o acţiune litică asupra streptococilor, stafilococilor, meningococilor şi altor microorganisme. De regulă, saliva conţine şi cantităţi mari de **anticorpi**, care pot distruge bacteriile din cavitatea bucală.

Mucina, o glicoproteină, prin **proprietăţile** sale aderente, contribuie la formarea bolului alimentar, la protejarea mucoaselor tubului digestiv de acţiunea mecanică a alimentelor. Fiind rezistentă la acţiunea digestivă a enzimelor gastrointestinale, avînd şi proprietăţi amfotere, mucina protejează epiteliul tubului digestiv.

Recent s-a pus în evidenţă şi o enzimă proteolitică, numită **kalikreina**, implicată în formarea plasmokininelor vasodilatatoare (bradikinina).

Glandele salivare conţin **somatostatină**, **glucagon**, iar unele specii de animale conţin şi **renină** şi diferiţi **factori de creştere**. Funcţia acestor hormoni nu este cunoscută, dar glucagonul s-ar putea să intervină în hiperglicemia animalelor pancreatectomizate.

În afara rolurilor salivei, indicate mai sus (digestive, proprietăţi bactericide, de curăţare a cavităţii bucale şi a dinţilor, de protecţie), saliva 1) facilitează masticaţia şi deglutiţia, lubrifiind mucoasa şi alimentele; 2) solubilizează substanţele alimentare, favorizînd stimularea receptorilor gustativi; 3) lubrifiază mucoasa bucală şi linguală, favorizînd vorbirea; 4) reprezintă o cale de eliminare a unor substanţe toxice (Pb, Hg, I, Bi), virusuri (rabiei, poliomielitei) şi a ureei.

Reglarea secreţiei salivare

Mecanismele de adaptare cantitativă şi calitativă a secreţiei salivare **sînt exclusiv nervoase**, avînd la bază reflexele **necondiţionate** şi **condiţionate**, dar unii hormoni pot afecta funcţia glandelor salivare.

Reflexele **necondiţionate** sînt declanşate de excitarea **receptorilor gustativi**, a **mecanoreceptorilor** şi a **proprioceptorilor** din tendoanele şi muşchii masticatori, sau prin stimularea receptorilor de la extremitatea gastrică a esofagului. Semnale provenite prin excitarea receptorilor, **se transmit aferent** prin fibrele senzitive ale nervilor V, VII, IX şi X **în nucleul tractului solitar**, de unde pleacă impulsuri spre **nucleul salivator superior**, situat în formaţiunea reticulată **pontina**, în apropierea nucleului facialului, care reglează activitatea glandelor submaxilare şi sublinguale, şi în **nucleul salivator inferior**, situat în formaţiunea reticulată **bulbară**, în apropierea nucleului ambiguu, care reglează secreţia parotidelor.

Centrii superiori din hipotalamus şi scoarţa cerebrală exercită influenţe asupra salivaţiei. **Centrii hipotalamici** integrează salivaţia în cadrul unor reacţii termoreglatorii, de agresivitate etc., **iar cei corticali**, au în special rol în condiţionarea secreţiilor salivare.

Căile eferente parasimpatice sînt reprezentate de **nervul VII**, care sinapsează în **ganglionul submaxilar**, iar fibrele postganglionare se distribuie glandelor sublinguale şi submandibulare. Fibrele preganglionare, pornite din nucleul salivator bulbar, se ataşează **nervului IX** şi fac sinapsă în **ganglionul otic**. Fibrele postganglionare se distribuie la glandele parotide.

Inervaţia simpatică este asigurată de neuronii preganglionari din coarnele intermediolaterale ale segmentelor T_1–T_2, ai căror axoni sinapsează în **ganglionul cervical superior**, de unde pleacă fibrele postganglionare spre glandele salivare (fig. 270).

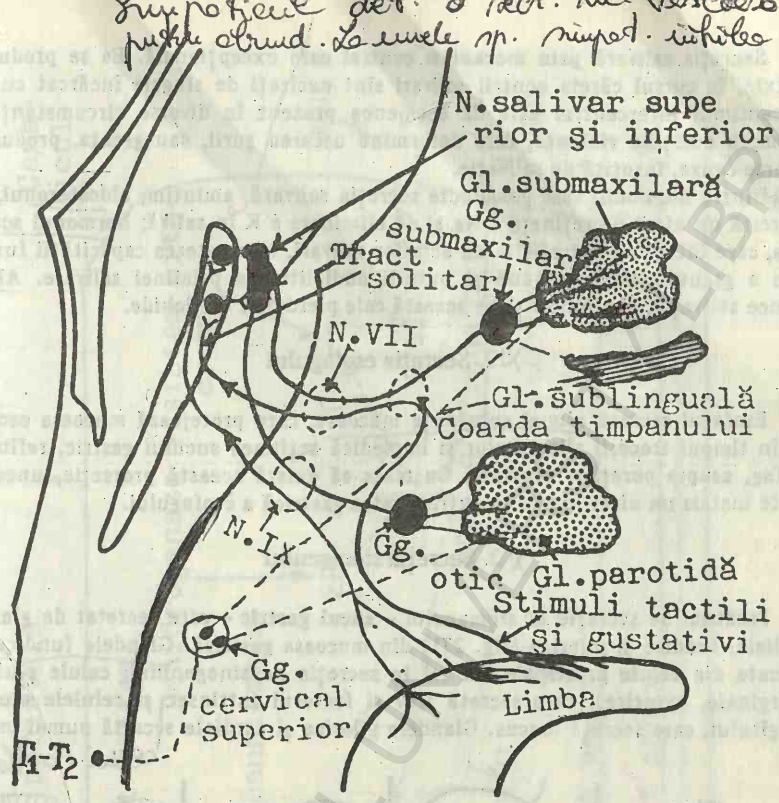


Fig. 270. Inervaţia glandelor salivare

Stimularea nervilor parasimpatici declanşează o secreţie abundentă, fluidă, relativ săracă în substanţe organice. Fibrele parasimpatice determină la nivelul glandelor o **vasodilataţie**, prin secreţia locală de VIP, care este un cotransmiţător, alături de **acetilcolină**, al unor fibre postganglionare. Saliva obţinută prin excitarea simpaticului este mai puţin abundentă şi mai puţin fluidă, datorită conţinutului bogat în mucină. La nivelul glandelor, simpaticul determină **vasoconstricţie**.

Secreţia reflex necondiţionată a salivei, poate avea loc ca urmare a excitării receptorilor gastrointestinali – **faza gastrointestinală a secreţiei** – îndeosebi cînd se consumă substanţe foarte iritante sau în cazuri de greaţă, determinată de unele afecţiuni gastrointestinale. Hipersecreţia de salivă în această fază ar putea contribui la neutralizarea sau diluarea substanţelor iritante. Căile aferente ale acestei faze secretorii sînt îndeosebi vagale.

Reflexele condiţionate salivare se declanşează la stimuli, care nu vin în contact direct cu receptorii bucali, aceşti stimuli fiind mai ales vizuali sau olfactivi (vederea sau mirosul alimentului), iar la om şi excitanţi ai celui de al doilea sistem de semnalizare (evocarea unor alimente plăcute sau doar gîndul la acestea).

Secreţia salivară prin mecanism central este excepţională. Ea se produce în asfixie, în cursul căreia centrii salivari sînt excitaţi de sîngele încărcat cu CO_2. Mecanismul intercentral este de asemenea prezent în diverse circumstanţe, de exemplu **emoţiile violente**, care determină uscarea gurii, sau **greaţa**, produse de diverse cauze, însoţită de salivaţie.

Dintre **hormonii**, care pot afecta secreţia salivară, amintim, **aldosteronul**, care exercită un efect de reţinere a Na şi de eliminare a K în salivă; **hormonul somatotrop**, care intervine în troficitatea acinilor salivari, în creşterea capacităţii funcţionale a granulaţiilor zimogene şi puterii amilolitice a ptialinei salivare. ADH-ul reduce salivaţia, diminuînd şi pe această cale pierderile de lichide.

2. Secreţia esofagului

Esofagul secretă numai substanţe mucoase, care protejează mucoasa esofagului în timpul trecerii alimentelor şi împiedică acţiunea sucului gastric, refluat în esofag, asupra pereţilor acestuia. Cu toate că există această protecţie, uneori se poate instala un ulcer peptid la extremitatea gastrică a esofagului.

3. Secreţia stomacului

Produsul de secreţie al stomacului – **sucul gastric** – este secretat de glandele cardiale, fundice şi pilorice (fig. 271) din mucoasa gastrică. Glandele fundice sînt formate din **celule principale**, cu rol în secreţia pepsinogenului; **celule parietale** (marginale, oxintice), care secretă HCl şi factorul intrinsec şi **celulele mucoase** ale gîtului, care secretă mucus. Glandele pilorice şi cardiale secretă numai mucus.

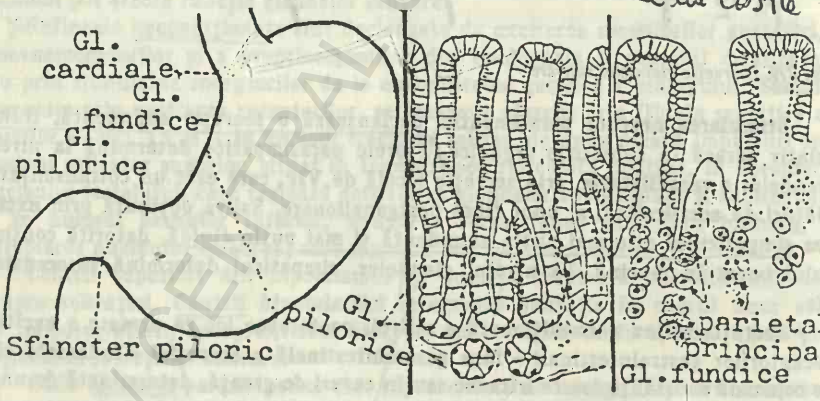


Fig. 271. Stînga – diviziunile funcţionale ale stomacului; dreapta – glandele fundice; centru – glande pilorice

În 24 de ore, omul secretă 1–1,5 l de suc gastric, cantitate care variază în funcţie de alimentaţie. pH-ul la adult are valoarea de circa 0,85. Sucul gastric conţine 99% apă şi 1% substanţe solide, din care 0,6% substanţe anorganice şi 0,4% substanţe organice (detalii, la Lucrările practice).

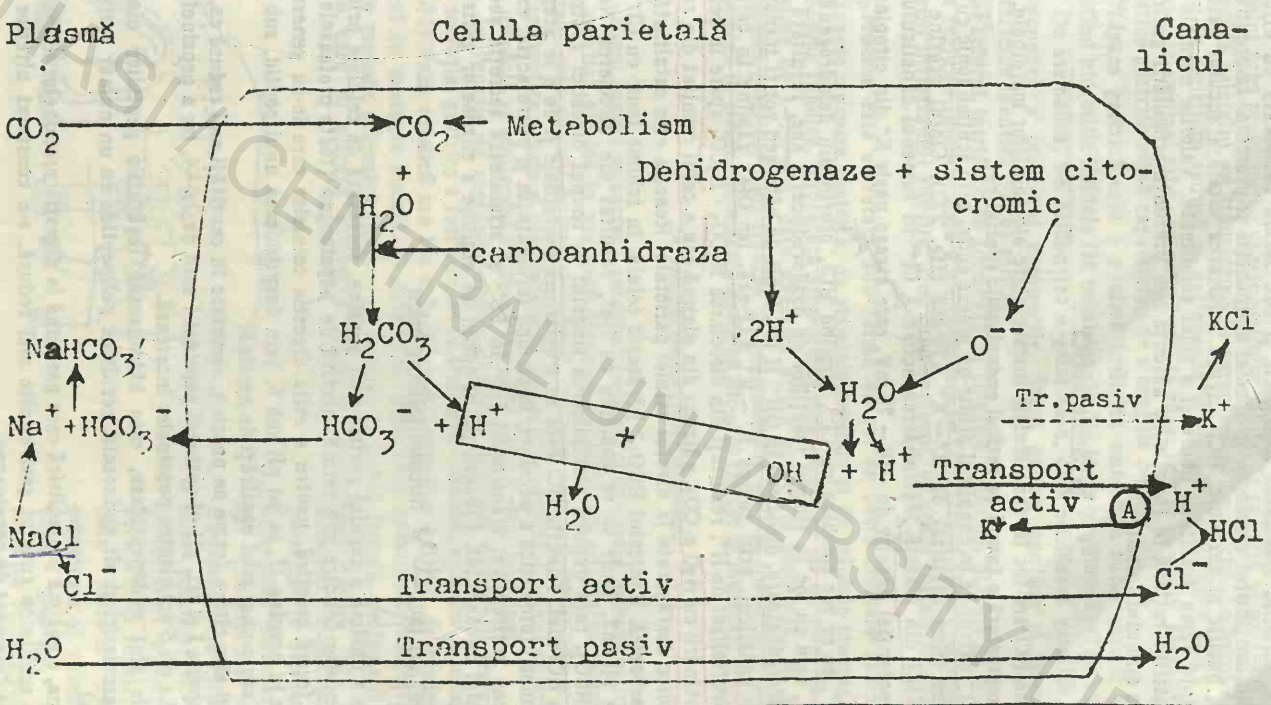


Fig. 272. Mecanismul de formare a HCl. A = $H^+ - K^+$ ATP-aza

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Cea mai importantă substanţă anorganică este HCl, care se găseşte atît sub formă liberă, formînd **aciditatea liberă**, cît şi sub formă combinată cu diferite substanţe din conţinutul stomacal, în special aminoacizi şi proteine. Împreună cu acizii lactic, butiric şi carbonic, HCl asigură **aciditatea totală** a sucului gastric, care reprezintă suma acidităţii libere şi a celei combinate. Valorile normale ale acidităţii gastrice variază în funcţie de absenţa sau prezenţa stimulării gastrice, precum şi de stimulul folosit.

Secreţia HCl

Formarea HCl are loc în canaliculele intracelulare ale celulelor marginale, canalicule ce reprezintă o formă de reticul endoplasmic specializat.

Ionul Cl^- pătrunde în canalicul printr-un proces activ, prin schimb ionic cu K^+, procesul activ fiind catalizat de $H^+ - K^+$ ATP-ază (fig. 272). Clorul provine din disocierea NaCl din plasmă. Pătrunderea activă a Cl^- în lumenul canaliculului, creează un potenţial negativ de −40 − 70 mV, care atrage pasiv K^+ din citoplasmă în lumen.

Ionii H^+, ce se vor combina cu Cl^-, formînd HCl, provin din dehidrogenările substratelor, care au loc în timpul reacţiilor de oxidoreducere: apa, rezultată din reacţiile oxidoreductoare, disociază în OH^- şi H^+. Ionii de hidrogen vor fi transportaţi activ în canalicul, prin pompa $H^+ - K^+$ ATP-ază, iar OH^- rămîne în celulă, unde va fi neutralizat de H^+, rezultaţi din disocierea H_2CO_3 · H_2CO_3 apare în celulă în urma combinării cu H_2O a CO_2, pătruns din plasmă sau a celui rezultat din reacţiile metabolice desfăşurate la nivelul celulei parietale. Reacţia este catalizată de **anhidraza carbonică**. Radicalul HCO_3^- părăseşte celula, în schimb ionic cu Cl^-, şi pătrunde în plasmă, unde se va combina cu Na^+, rezultat din disocierea NaCl, formînd $NaHCO_3$, care explică alcalinizarea sîngelui în timpul digestiei gastrice.

Funcţia HCl-ului. Funcţia HCl este de a denatura proteinele şi de a le pregăti pentru acţiunea proteolitică a pepsinei; împiedică fermentaţia şi putrefacţia; exercită o acţiune antiseptică; transformă Fe^{+3} în Fe^{+2} şi stimulează secreţia secretinei la nivelul duodenului. Creează pH-ul optim de acţiune a enzimelor gastrice.

Substanţele organice

Principala enzimă a sucului gastric este pepsina, secretată de celulele principale ale glandelor fundice sub formă inactivă de **pepsinogen** (toate proteazele se secretă sub formă inactivă, pentru a evita digestia celulelor care le-au generat). Acesta trece în **pepsina II**, la un pH sub 6, prin desprinderea unui peptid, sub influenţa HCl sau a unor mici cantităţi de pepsină.

Există şi alte cîteva forme de pepsine, secretate în cantităţi mai reduse ca, de exemplu, **pepsina I şi III**. pH-ul optim al pepsinei I este de 3,3–4, iar a pepsinei II, de 1,6–3,2. La pH 5 activitatea pepsinelor încetează.

Pepsinele sînt **endopeptidaze**, care hidrolizează legăturile peptidice dintre aminoacizii aromatici şi alt aminoacid, rezultînd polipeptide cu un număr variabil de aminoacizi.

Catepsina, o enzimă proteolitică care participă la digestia proteinelor numai la sugar, unde aciditatea sucului gastric este mai redusă, s-a constatat ulterior că reprezintă un fragment de pepsinogen.

Labfermentul, denumit şi **presură** sau **renină gastrică**, produce coagularea laptelui prin precipitarea cazeinogenului solubil în cazeină şi paracazeină, care, în prezenţa calciului, se transformă în paracazeinat de calciu. La omul adult, se găseşte în cantitate redusă şi acţionează la un pH optim de 4,5–5,5. În prezent, existenţa enzimei este contestată atît la sugar, cît şi la adult, toate enzimele proteolitice gastrice avînd capacitatea de a coagula laptele.

Lipaza gastrică este o enzimă întîlnită numai în sucul gastric al copilului, scindînd hidrolitic lipidele fin emulsionate din lapte şi gălbenuşul de ou.

De asemenea, s-a evidenţiat o **gelatinază**, care scindează gelatina, o proteină componentă a ţesutului conjunctiv. Sucul gastric conţine şi **lizozim**, enzimă bactericidă identică cu cea salivară.

Factorul intrinsec se formează în celulele oxintice, alături de HCl, din glandele regiunii fundice. Este o glicoproteină ce favorizează absorbţia vitaminei B_{12} la nivelul intestinului subţire. După gastrectomii, se poate instala anemia pernicioasă.

Mucina este secretată sub formă de gel de către celulele caliciforme, care căptuşesc mucoasa gastrică, de glandele cardiale şi de celulele mucoase ale gîtului glandelor fundice. Suprafaţa stomacului este acoperită cu un strat de mucus cu o grosime de 1–1,5 mm, care exercită atît o protecţie mecanică, cît şi chimică a mucoasei gastrice, prin fixarea şi neutralizarea HCl şi inactivarea pepsinei, care difuzează în stratul de mucus, datorită pH-ului ridicat al mucinei.

Reglarea secreţiei gastrice

Sucul gastric se secretă aproape continuu şi în fazele interdigestive, dar secreţia maximă are loc în perioada digestiei. Reglarea şi adaptarea secreţiei gastrice se face prin **control nervos şi umoral**, reglarea nervoasă realizîndu-se prin fibrele parasimpatice **vagale** şi prin **reflexele locale** ale sistemului nervos enteric, iar reglarea umorală se realizează cu precădere prin intermediul **gastrinei**.

În funcţie de regiunea asupra căreia acţionează excitanţii secretori, controlul secreţiei gastrice a fost divizat în **trei faze: cefalică, gastrică şi intestinală**.

1) **Faza cefalică** are loc sub acţiunea stimulilor iniţiaţi de contactul alimentului cu mucoasa bucală. O dovadă în acest sens constituie rezultatele obţinute prin **metoda prînzului fictiv** – un animal cu dublă fistulă, esofagiană şi gastrică, prin care se asigură excitarea numai a receptorilor bucali, fără cei gastrici, deoarece alimentele nu pot pătrunde în stomac (fig. 273). Semnalele nervoase de la nivelul receptorilor bucali sînt transmise prin intermediul nervilor gustativi în centrii gastrosecretori bulbari, de unde, prin fibrele vagale, pleacă semnale motorii spre celulele principale şi oxintice ale glandelor gastrice, intensificînd secreţia de HCl şi îndeosebi de pepsinogen. Fibrele vagale stimulează şi secreţia gastrinei

Fig. 273. Metoda prînzului fictiv

prin eliberarea neurotransmiţătorului peptidul eliberator de gastrină (GRP). Faza cefalică e răspunzătoare pentru circa 1/10 din volumul sucului gastric secretat. Deci, nervul vag afectează secreţia gastrică atît prin acţiunea directă asupra celulelor principale şi marginale, cît şi prin stimularea secreţiei gastrinei.

2) **Faza gastrică** este determinată de prezenţa alimentelor în stomac. Introducerea unor alimente direct în stomac prin intermediul unei fistule gastrice, declanşează faza gastrică a secreţiei. Sucul gastric elaborat în această fază, este, de asemenea, bogat în HCl şi pepsină. Faza gastrică a secreţiei, răspunzătoare de peste 2/3 din volumul total al sucului gastric secretat, are loc 1) prin intermediul **reflexelor locale** din plexul nervos mienteric şi 2) prin **reflexe vago-vagale**, cărora li se adaugă reglajul umoral.

Reglarea umorală a fazei gastrice a secreţiei, se realizează prin mai mulţi hormoni, din care citãm: **histamina**, care acţionează prin receptorii H_2, **acetilcolina**, care acţionează prin receptorii muscarinici M_1 şi **gastrina**, care acţionează prin receptorii gastrinei (fig. 271). Receptorii H_2 cresc concentraţia intracelulară de AMP_c, în timp ce receptorii muscarinici (M_1) şi receptorii gastrinei exercită efectul lor secretagog prin creşterea concentraţiei Ca^{2+} citoplasmatic. Activarea unui tip de receptor potenţează efectul produs prin activarea celorlalte tipuri de receptori.

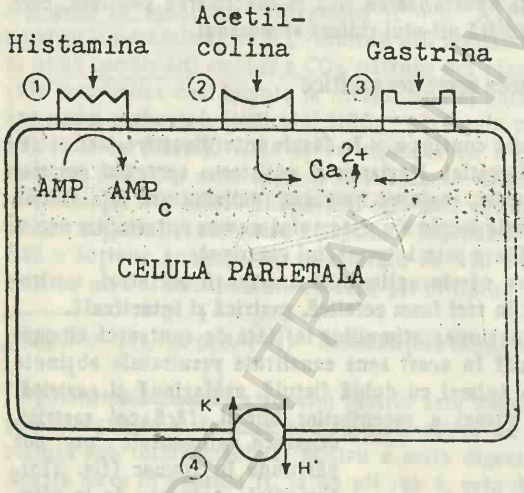


Fig. 274. Reglarea secreţiei HCl. Histamina acţionează asupra receptorilor H_2 (1); acetilcolina acţionează asupra receptorilor muscarinici M_1 (2), iar gastrina acţionează asupra receptorilor gastrinei (3). Toţi intensifică transportul H^+ prin H–K–ATP-aza (4) (După Ganong)

Histamina provine din celulele mucoasei gastrice, care seamănă cu mastocitele. **Acetilcolina** se eliberează la nivelul terminaţiilor neuronilor postganglionari colinergici, care inervează celulele parietale, iar **gastrina** ajunge pe calea sistemică.

Histamina intensifică secreţia HCl şi o creştere moderată de pepsină şi de factor intrinsec.

Gastrina intensifică secreţia de HCl, pepsinogen şi exercită un efect trofic asupra mucoasei gastrice.

Acetilcolina intensifică secreţia HCl, a gastrinei şi, probabil, histaminei. De asemenea, **stimulează secreţia pepsinei şi a factorului intrinsec.**

După cum am arătat la hormonii gastrointestinali, gastrina e lansată în circulaţie atît sub influenţa nervului vag, prin fibre GRP-ergice, cît şi prin stimularea directă a mucoasei antrale. Stimulii pot fi reprezentaţi de distensia mecanică a antrului piloric, de scăderea aciditătii regiunii antrale, de unele substanţe chimice, numite secretagoge, cum ar fi alcoolul, cafeina, aminoacizii şi alţi produşi de digestie proteică. Deoarece gastrina stimulează secreţia HCl, iar excesul de HCl din sucul gastric inhibă secreţia gastrinei, aceasta reprezintă un mecanism de autoreglare prin mecanism feedback a secreţiei gastrinei, prin care se protejează mucoasa gastrică de o secreţie excesivă de HCl.

3) **Faza intestinală** a secreţiei gastrice are la bază în special mecanisme umorale de reglare, dar şi mecanisme nervoase. La nivelul bulbului duodenal există receptori sensibili la gradul de distensie a pereţilor duodenali. Distensia moderată a pereţilor duodenali stimulează secreţia gastrică.

Efectul gastrosecretor s-ar putea datora, într-o oarecare măsură, **gastrinei intestinale** şi, probabil, motilinei şi bombezinei. Bombezina stimulează secreţia gastrinei.

Inhibarea secreţiei gastrice prin factorii intestinali

Prezenţa chimului gastric în duoden declanşează **reflexul enterogastric, mediat de plexul nervos intrinsec, nervii vagi şi simpatici** care inhibă secreţia gastrică.

Prezenţa acizilor, a produşilor de digestie proteică, a lipidelor, lichidelor hipo- sau hiperosmotice declanşează eliberarea **CCK şi secretinei,** care pe lîngă alte roluri, manifestă şi **acţiune inhibitoare** asupra secreţiei gastrice. De asemenea, **GIP, VIP, somatostatina** manifestă un slab pînă la moderat efect gastroinhibitor. Somatostatina poate inhiba secreţia HCl, acţionînd direct asupra celulelor parietale, sau indirect, prin inhibarea secreţiei gastrinei. **Neurotensina inhibă secreţia gastrică. HCl în concentraţie mare inhibă secreţia gastrinei.**

Influenţa etajelor nervoase superioare

Există şi mecanisme intercentrale, reprezentate de **hipotalam, sistemul limbic şi neocortex,** care pot afecta secreţia gastrică.

Stimularea hipotalamusului anterior, de natură parasimpatică, sau a zonei adiacente cortexului orbitofrontal, intensifică secreţia gastrică, mediată vagal. **Hipoglicemia insulinică** produce acelaşi efect, mediat, probabil, prin acţiunea directă asupra hipotalamusului şi nucleul dorsal al vagului.

Hipersecreţia glucocorticoizilor, determinată de intervenţia hipotalamusului, intensifică secreţia de HCl şi pepsinogen.

Prin intermediul hipotalamusului, nucleii gastrosecretori bulbari primesc influenţe ale scoarţei cerebrale, sistemului limbic, talamusului şi ale formaţiei reticulate.

Emoţiile puternice determină hipersecreţia gastrică, putînd constitui unul din factorii cauzali ai apariţiei ulcerului gastric. Din contra, stările depresive scad secreţia şi motilitatea gastrică.

Secreţia gastrică poate fi determinată şi pe calea **reflexelor condiţionate.** Astfel, excitanţii vizuali, olfactivi, cel de al doilea sistem de semnalizare etc. pot declanşa secreţia gastrică. Calea eferentă este reprezentată tot prin nervul vag.

4. Secreţia pancreatică

Sucul pancreatic, secretat într-un volum de 1.000–1.500 ml şi cu o reacţie puternic alcalină (pH 8–8,5) conţine enzime, care acţionează asupra celor 3 tipuri principale de substanţe: proteine, glucide şi lipide.

Enzimele proteolitice sînt reprezentate de **tripsină, chimotripsină, carboxipeptidază, colagenază, elastază, ribonucleaze** etc. Primele 2 enzime acţionează asupra proteinelor native sau parţial digerate de proteazele gastrice. **Tripsina** este **activă şi asupra nucleoproteinelor** pînă la scindarea acestora în acizi nucleici, stadiu de la care acţiunea este preluată şi dusă mai departe de enzimele sucului intestinal. **Tripsina coagulează sîngele,** iar **chimotripsina** prezintă proprietăţi de a **coagula laptele.**

Carboxipeptidaza A şi B sînt exopeptidaze, care scurtează polipeptidele cu un aminoacid.

Golagenaza scindează legăturile peptidice ale colagenului la nivelul aminoacizilor prolină, hidroxiprolină şi glicină.

Elastaza scindează legăturile peptidice ale aminoacizilor alanină, serină, glicină.

Ribonucleazele hidrolizează acizii ribo- şi dezoxiribonucleic, rezultînd nucleotide.

Enzimele proteolitice sînt secretate de pancreasul exocrin sub formă inactivă de **tripsinogen, chimotripsinogen, procarboxipeptidaze, proelastază.** Tripsinogenul se transformă în tripsină, în mod spontan, la un pH de 7–8, printr-o reacţie autocatalitică favorizată de Ca^{++}. În intestin, această cataliză este realizată de o enzimă, enterochinaza (enteropeptidaza), secretată de mucoasa duodenală, sau de tripsina formată deja. **Celelalte proteaze sînt activate** în lumenul intestinului de către **tripsină.** Activarea tripsinei la nivelul acinilor pancreatici, sau în canalele excretoare, este blocată de **inhibitorul tripsinei,** o substanţă produsă de aceleaşi celule, care au secretat şi tripsinogenul. Atunci cînd pancreasul este lezat grav şi canaliculele pancreatice sînt blocate, se acumulează o mare cantitate de suc pancreatic; inhibitorul tripsinei fiind depăşit şi secreţia pancreatică rapid activată, poate digera în cîteva ore întregul pancreas.

Pentru **glucide,** sucul pancreatic conţine **amilaza pancreatică,** care hidrolizează amidonul, glicogenul şi alte glucide, cu excepţia celulozei, pînă la stadiul de **dizaharide şi puţine trizaharide.** Activarea enzimei se realizează în prezenţa **ionului de clor.**

O cantitate redusă de amilază pancreatică pătrunde şi în sistemul circulator. În pancreatite acute, concentraţia **amilazei din sînge** creşte mult, din care cauză determinarea ei prezintă importanţă în diagnosticarea bolii.

Enzimele lipolitice. Lipaza pancreatică este cea mai activă enzimă din tubul digestiv. Scindează trigliceridele, în acizi graşi şi monogliceride, în prezenţa Ca^{++} şi Mg^{++} ca activatori.

Colesterolesteraza hidrolizează esterii de colesterol, iar **fosfolipaza,** activată de tripsină, desprinde acizii graşi din fosfolipide.

În afara enzimelor digestive, secreţia pancreatică conţine cantităţi mari de $NaHCO_3$, care contribuie la neutralizarea aciditătii chimului la nivelul duodenului, realizînd pH-ul alcalin, necesar acţiunii enzimelor la nivelul intestinului.

Curs 11

Reglarea secreţiei pancreatice

Secreţia sucului pancreatic este controlată pe cale nervoasă şi hormonală, reglajul nervos avînd un rol secundar comparativ cu cel umoral.

Reglarea nervoasă. Semnalele nervoase parasimpatice vagale, care au determinat secreţia gastrică în toate fazele, ajung simultan şi la pancreas, determinînd, printr-un mecanism colinergic, secreţia unui volum redus de suc pancreatic, bogat în enzime (**secreţie ecbolică**).

Reglarea hormonală. HCl conţinut în chim determină eliberarea din mucoasa duodenală a **secretinei** care, ajunsă în sînge, va stimula, la nivelul pancreasului, secreţia unui suc pancreatic bogat în apă şi electroliţi. Acest tip de secreţie, bogat în săruri, dar sărac în enzime, se numeşte **secreţie hidrelatică.** Această secreţie, vărsată în duoden, va neutraliza aciditatea chimului, blocînd eliberarea în continuare a unor noi cantităţi de secretină. Se realizează, în acest mod, un **mecanism feedback de autoreglare** a secreţiei secretinei, în vederea neutralizării HCl din chimul gastric, ajuns în duoden, prin care se asigură pH-ul optim acţiunii enzimelor din lumenul intestinului.

Sub acţiunea produşilor de digestie proteică şi a acizilor graşi cu lanţ lung de atomi de carbon, are loc eliberarea **CCK,** care va stimula secreţia unui suc pancreatic bogat în enzime, numită **secreţie ecbolică** (fig. 275). Atît **secretina,** cît şi CCK **se potenţează reciproc,** favorizînd în felul acesta atît secreţia hidrelatică, cît şi cea ecbolică.

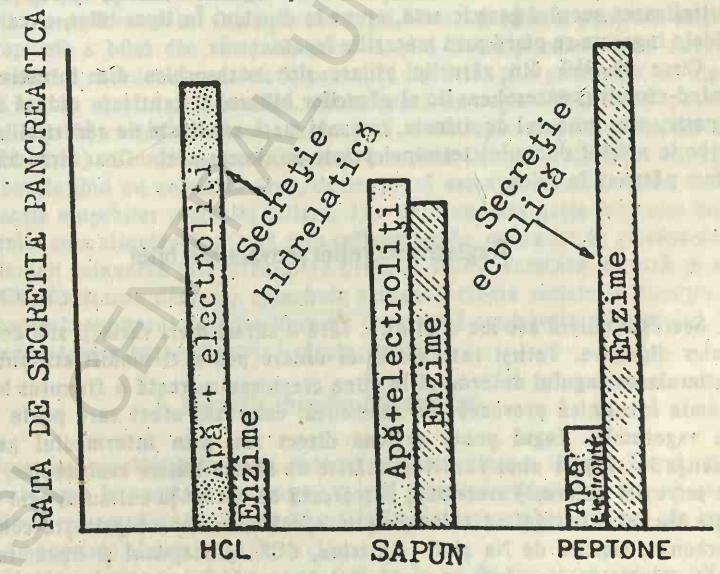


Fig. 275. Reglarea secreţiei pancreatice

Gastrina, secretată în faza cefalică şi în special cea gastrică a secreţiei pancreatice, exercită un efect stimulator moderat asupra secreţiei pancreatice, similar cu CCK. **Efectul colecistochininlike** al gastrinei, rezultă din asemănarea structurală a a celor 2 hormoni, la care ultimii 5 aminoacizi sînt identici.

Polipeptidul pancreatic (PP) are un efect opus CCK. De asemenea, **somatostatina inhibă** secreţia pancreatică. **VIP** şi **bombezina** stimulează secreţia pancreatică.

5. Secreţia biliară

Bila este un produs de secreţie şi excreţie hepatică. La om, cantitatea de bilă secretată în 24 de ore este de 700–1200 ml, avînd un pH cuprins între 7–7,6. Constituenţii principali ai bilei sînt **sărurile biliare**, colesterolul, lecitina, acizii graşi, mucina şi substanţele anorganice: cloruri de Na, K, Ca, bicarbonaţi şi fosfaţi. Singura substanţă biliară cu **rol în digestie** este reprezentată prin **sărurile biliare**, restul constituenţilor biliari reprezintă deşeuri, ce urmează a fi excretaţi.

Sărurile biliare, reprezentate prin **glicocolaţi** şi **taurocolaţi** de Na şi K, îndeplinesc mai multe funcţii: 1) funcţia de detergent, scăzînd tensiunea superficială a particulelor mari de grăsime şi favorizînd fracţionarea în particule fine, în vederea **emulsionării** lor; 2) funcţia de **activare a lipazelor**; 3) cea mai importantă funcţie a bilei constă în **favorizarea absorbţiei acizilor graşi**, monogliceridelor, a vitaminelor liposolubile, a colesterolului şi a unor metale, ca fierul; 4) **acţiune antiputridă** asupra florei şi putrefacţiei din colon; 5) împiedică coagularea mucusului intestinal inhibînd o **mucinază**; 6) **favorizează peristaltismul**; 7) bila contribuie la **neutralizarea sucului gastric acid**, ajuns în duoden. În lipsa bilei, circa 40–50% din lipidele ingerate se pierd prin materiile fecale.

Circa 90–95% din sărurile biliare sînt reabsorbite din intestinul subţire, urmînd **circuitul enterohepatic al sărurilor biliare**. O cantitate redusă se reabsoarbe pasiv, prin procesul de difuzie, cea mai mare cantitate de săruri biliare se reabsoarbe la nivelul ileonului terminal printr-un proces activ. Doar circa 5% din săruri biliare pătrund în colon.

Reglarea secreţiei şi evacuării bilei

Secreţia biliară are loc continuu, fără a suferi mari variaţii sub acţiunea proceselor digestive. Totuşi rata secreţiei biliare poate fi modificată sub acţiunea: 1) **stimularea vagului** determină la cîine creşterea marcată a fluxului biliar. Hipoglicemia insulinică provoacă, de asemenea, colereză, efect care poate fi prevenit prin vagotomie. **Vagul poate acţiona direct sau prin intermediul gastrinei**; 2) prezenţa în sînge a unor cantităţi mărite de **săruri biliare reabsorbite**, intensifică rata secreţiei biliare;3) **secretina**, descărcată de prezenţa chimului acid în duoden, creşte fluxul biliar (efect coleretic), în special în ceea ce priveşte conţinutul de bicarbonat, clorură de Na şi K. **Gastrina, CCK, glucagonul** şi histamina exercită efecte coleretice, dar într-un grad mai redus decît secretina; 4) intensificarea **irigaţiei hepatice**, amplifică secreţia biliară.

Cu toate că secreţia hepatică are loc continuu, evacuarea ei se face intermitent (fig. 276).

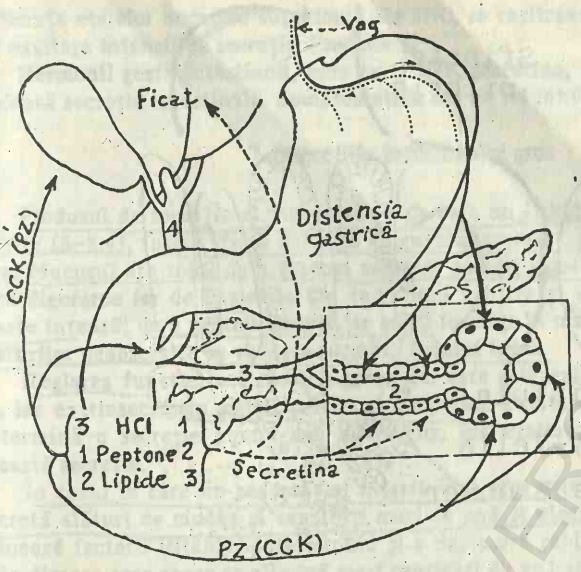


Fig. 276. Reglarea secreţiei şi evacuării biliare. Numerele din dreapta substanţelor arată ordinea de potenţă în eliberarea secretinei, iar în stînga — în eliberarea CCK—PZ. CCK relaxează sfincterul Oddi. Distensia gastrică intensifică secreţia pancreasului. (Din Ruch şi Patton)

CCK-colicistochin

Bila hepatică este depozitată în vezicula biliară, care are o capacitate de circa 30—60 ml, unde are loc o concentrare a ei de 5—12 ori prin reabsorbţia apei şi a electroliţilor, şi secreţie de mucină. Pentru a putea fi evacuată în duoden, este necesară relaxarea sfincterului Oddi şi contracţia veziculei biliare, pentru a asigura forţa de propulsie a bilei din veziculă, prin canalul cistic şi coledoc, în duoden. Aceste procese sînt coordonate astfel: 1) prezenţa lipidelor şi a produşilor de digestie proteică de la nivelul duodenului, declanşează secreţia CCK, care, pe cale sangvină, ajunge la vezicula biliară, declanşînd contracţia muşchilor netezi din pereţii veziculei; 2) stimularea **nervului vag**, începînd cu faza cefalică a secreţiei gastrice şi continuînd cu celelalte faze, declanşează semnale nervoase care determină contracţia muşchilor veziculei biliare; 3) o dată cu contracţia veziculei biliare, are loc relaxarea sfincterului Oddi prin **reflexe locale**, cu punct de plecare de la nivelul veziculei; relaxarea sfincterului se produce într-o oarecare măsură şi sub acţiunea CCK. Excitarea **nervului splanhnic** provoacă efecte variate în funcţie de tipul de receptori: excitarea receptorilor alfa determină contracţia colecistului, iar stimularea receptorilor beta determină efecte inverse.

6. Secreţia intestinului subţire

Experimental, recoltarea sucului enteric se face printr-o **fistulă Thyri**, obţinută prin suturarea la peretele abdominal a unei anse intestinale, ce are un capăt închis, fie cu ajutorul unei **fistule Thyri-Vella**, în care ambele capete ale ansei sînt prinse de peretele abdominal (fig. 277).

În 24 de ore intestinul subţire secretă circa 2—3 l de suc, care are un pH de 7,5—8. Majoritatea enzimelor sucului intestinal sînt localizate în marginea în perie a celulelor mucoasei. Enzimele din marginea în perie — **platoul striat** — a enterocitelor catalizează hidroliza substanţelor, care vin în contact cu suprafaţa externă a

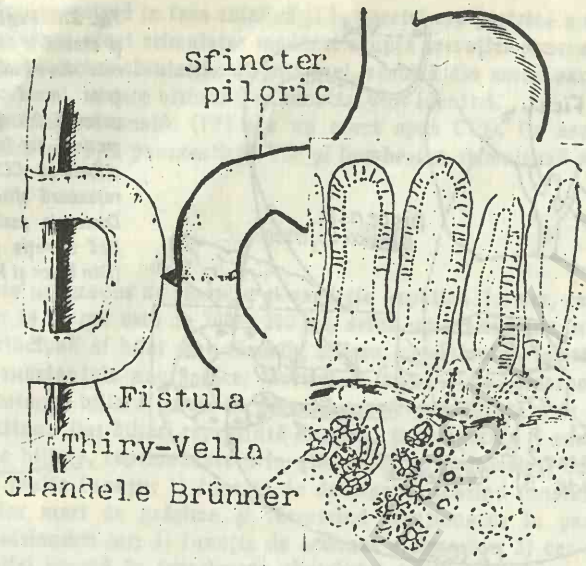


Fig. 277. Aria glandelor Brünner, fistula Thiry—Vella şi structura histologică a mucoasei duodenale şi gl. Brünner

membranelor microvilozităţilor, înainte de a fi absorbite. Celulele epiteliale ale glandelor Lieberkühn suferă un proces continuu de mitoză. Celulele nou-formate migrează spre vîrful vilozităţilor şi, în final, se descuamează, pătrunzînd în secreţia intestinală, unde eliberează enzimele pe care le conţin. Ciclul vital al unei celule epiteliale variază între 2–5 zile, în funcţie de specie, iar în decurs de o lună, întreaga mucoasă intestinală se reînnoieşte. Celulele intestinale conţin diferite enzime: 1) cîteva **peptidaze diferite** (aminopeptidaze, tri- şi dipeptidaze), care scindează peptidele în aminoacizi; 2) patru enzime care scindează dizaharidele în monozaharide şi anume: **sucraza** (zaharaza), **maltaza, izomaltaza** şi **lactaza**; 3) **nucleazele şi nucleotidazele** care acţionează asupra produşilor rezultaţi din scindarea nucleoproteinelor de către tripsină; 4) **lipaza intestinală** care scindează lipidele neutre în acizi graşi şi glicerol.

Cînd se recoltează sucul intestinal, care nu conţine celule descuamate, el conţine numai **enterochinază.**

Glandele Brünner secretă un **mucus** vîscos, cu un conţinut ridicat de bicarbonat, cu rol de protecţie a mucoasei intestinale faţă de acţiunea peptică a sucului gastric.

Reglarea secreţiei intestinului subţire

Majoritatea secreţiei intestinale este controlată prin **reflexe locale mienterice,** declanşate prin stimularea mecanică şi/sau chimică a receptorilor intestinali. Secreţia de suc intestinal va fi cu atît mai mare, cu cît volumul chilului intestinal va fi mai mare. Controlul extrinsec nervos, prin intermediul căruia se exercită şi

influenţa etajelor nervoase superioare ale SNC, se realizează prin **nervul vag**, a cărui excitare **intensifică secreţia duodenală.**

Hormonii gastrointestinali, cum ar fi **VIP, secretina, prostaglandinele E_1**, stimulează secreţia intestinală. **Somatostatina** are un rol inhibitor.

7. Secreţiile intestinului gros

Produsul de secreţie al mucoasei colice este un lichid redus cantitativ, cu pH alcalin (8–8,4), foarte vîscos datorită mucusului secretat, şi lipsit de enzime digestive. Mucusul are rolul de a proteja mecanic pereţii intestinului gros, de a împiedica digerarea lor de enzimele din intestinul subţire şi de activitatea bacteriană foarte intensă; de a proteja pereţii de acizii formaţi în materiile fecale şi aderarea resturilor neabsorbite în vederea formării bolului fecal.

Reglarea funcţiei secretorii a colonului este asigurată de **plexurile mienterice**, iar extrinsec, prin **nervii pelvici şi simpatici.** Excitarea nervilor parasimpatici determină o secreţie abundentă de mucus, iar excitarea simpatică diminuează această secreţie.

În cazul în care un segment al intestinului gros este puternic iritat, mucoasa secretă alături de mucus şi cantităţi mari de apă şi electroliţi. În felul acesta se diluează factorii iritanţi, determinînd şi o deplasare rapidă a fecalelor spre anus. Prin diareea care apare se elimină mari cantităţi de apă şi electroliţi, dar se urgentează refacerea mucoasei. Diareele cronice sînt asociate frecvent cu hipopotasemia severă.

DIGESTIA ŞI ABSORBŢIA

Digestia principalelor trofine alimentare, glucide, lipide şi proteine se realizează în cadrul **proceselor hidrolitice,** catalizate de o serie de enzime digestive. Unele din aceste enzime se găsesc în secreţia salivară, gastrică şi a pancreasului exocrin, în timp ce altele sînt conţinute în membrana luminală şi în citoplasma celulelor epiteliale ale intestinului subţire. Acţiunea enzimelor digestive este favorizată de o serie de activatori cum sînt HCl din sucul gastric şi bilă, produs de secreţia hepatică.

Scindate chimic pînă la etapa finală de elemente simple (mono- şi dizaharide, acizi graşi, glicerol şi aminoacizi), acestea, împreună cu vitaminele, mineralele şi apa, trec apoi prin mucoasa intestinului subţire prin fenomenul de absorbţie şi sînt transportate în circulaţia generală sangvină şi limfatică spre ţesuturi, unde vor fi metabolizate.

Digestia şi absorbţia glucidelor

În categoria glucidelor ingerate de om, intră polizaharidele, dizaharidele şi monozaharidele. **Amidonul** (polimerii glucozei) reprezintă polizaharidul de bază, care este digerat parţial în lumenul tubului digestiv. **Amilopectina**, care reprezintă 80–90% din amidonul alimentar, este destul de asemănătoare cu **glicogenul**, alt polizaharid de origine animală, dar cu mai puţine ramificaţii, produse prin legăturile glicozodice 1,6$\mathcal{L}$, iar **amiloza** se prezintă sub forma unui lanţ drept, avînd

numai legături 1,4 α. În dietă intră de obicei şi dizaharidele: **lactoza** din lapte şi **sucroza** (zaharoza), alături de **monozaharidele, fructoza şi galactoza.** Alimentele pot conţine şi cantităţi mari de **celuloză,** care la om nu poate fi digerată din cauza lipsei enzimelor respective. Tot în categoria glucidelor ingerate intră glicogenul, pectinele, dextrinele şi cantităţile reduse din alţi derivaţi glucidici, care provin în special din carne.

Digestia glucidelor începe în cavitatea bucală sub acţiunea **ptialinei,** o alfa-amilază salivară, care acţionează asupra amidonului fiert sau copt, prin care se distruge învelişul de celuloză ce acoperă globulele de amidon. Această enzimă hidrolizează amidonul pînă la stadiul de **maltoză** (dizaharid) şi alţi polimeri mici de glucoză, care conţin între 3–9 molecule de glucoză, cum ar fi **maltotrioza** (trizaharid) şi **alfa-dextrinele,** care conţin în medie 8 molecule de glucoză (fig. 278).

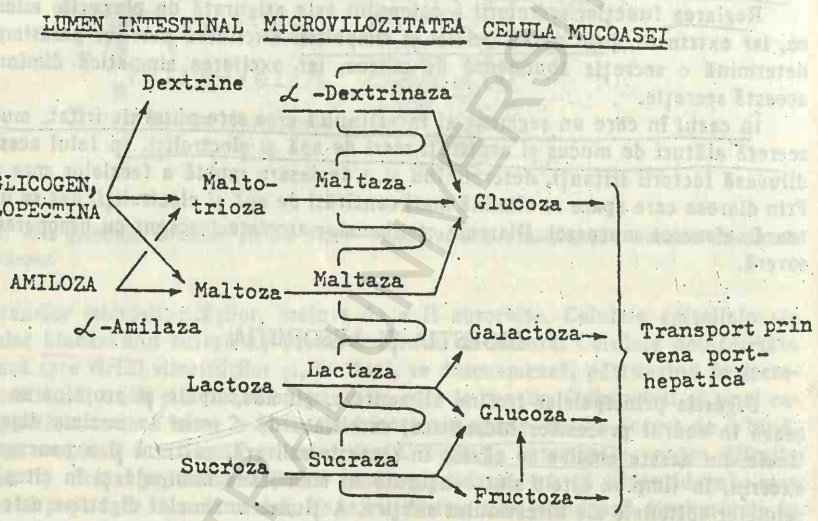


Fig. 278. Schema digestiei şi absorbţiei glucidelor. O parte din monozaharide sînt eliberate în lumenul intestinal (Ganong)

Acţiunea ptialinei continuă şi în stomac (30–50 minute), pînă cînd bolul alimentar se acidifică la un pH de 4, ptialina acţionînd la un pH optim cuprins între 6,7–6,8. Sub acţiunea ptialinei se scindează circa 20–40% din amidon.

Digestia glucidelor este reluată la nivelul intestinului sub acţiunea **amilazei pancreatice,** tot o α-amilază, dar mult mai activă comparativ cu ptialina. Sub acţiunea ei se scindează circa 50–80% din amidonul ingerat.

Oligozaharidele, desprinse din amidon, sînt supuse digestiei ulterioare, care are loc la nivelul marginii externe a membranelor microvilozităţilor intestinului subţire, sub acţiunea cîtorva enzime intestinale, aflate în marginea în perie: **sucraza, lactaza, maltaza** şi **alfa-dextrinaza** sau izomaltaza. O parte din glucoza desprinsă pătrunde în celulele mucoasei, iar altă parte pătrunde în lumenul intestinal, urmînd a fi reabsorbită ulterior. Dizaharidele ingerate (lactoza sau sucroza)

sînt, de asemenea, digerate pe suprafaţa externă a membranelor celulelor mucoasei intestinale (fig. 278).

Lipsa unor dizaharidaze poate cauza diaree, balonarea şi acumularea gazelor în urma ingestiei glucidelor. Diareea este determinată de creşterea numărului moleculelor osmotic active, ale oligozaharidelor din lumenul intestinal, care atrag apa după sine. La nivelul colonului, bacteriile scindează unele oligozaharide, prin care se măreşte şi mai mult numărul particulelor osmotic active. Balonarea şi gazele apar datorită CO_2 şi H_2, care rezultă din reziduurile glucidice, care pătrund în intestinul subţire terminal şi colon. Intoleranţa la lapte dulce se datorează lipsei lactazei, care la europeni este de circa 15%, iar la negrii din America poate atinge 70–80% din subiecţi. De regulă, **concentraţia lactazei este mare la naştere** şi apoi scade treptat la adulţi. Iaurtul poate fi tolerat mai bine decît laptele, datorită prezenţei lactazei de origine bacteriană.

Absorbţia glucidelor

Hexozele şi pentozele sînt rapid reabsorbite de-a lungul pereţilor intestinali, înainte ca chilul intestinal să pătrundă în porţiunea terminală a ileonului.

Transportul unor glucide este determinat de concentraţia Na^+ din lumenul intestinal: concentraţia mare a Na^+ pe suprafaţa luminală a mucoasei intestinale facilitează absorbţia glucidelor, şi invers. Aceasta din cauză că **Na^+ şi glucoza** utilizează acelaşi **cotransportor** (simport). După cum va reieşi din cele expuse mai jos, concentraţia intracelulară a Na^+ este menţinută printr-un mecanism activ, la un nivel scăzut, fapt ce determină deplasarea Na^+ din lumenul intestinal în interiorul celulei, conform gradientului de concentraţie. Concomitent cu Na^+ se deplasează şi glucoza, care utilizează acelaşi transportor (fig. 279). Na^+ intracelu-

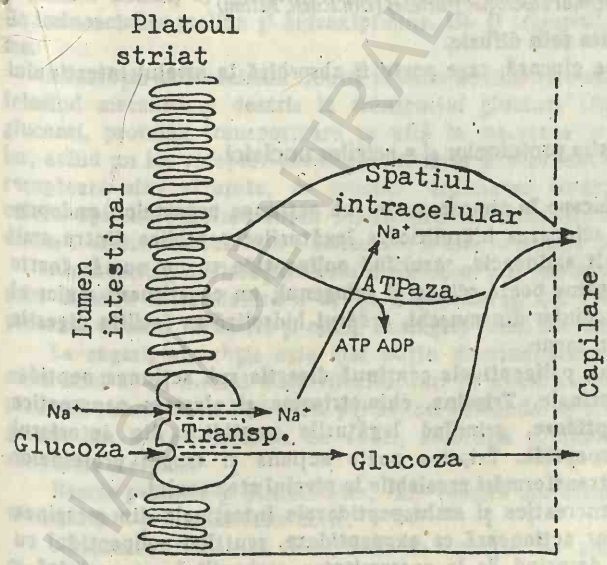


Fig. 279. Mecanismul transportului glucozei prin epiteliul intestinal. Transportul glucozei este cuplat cu transportul Na^+, folosind acelaşi transportor (Ganong)

iar este transportat activ în spațiile intercelulare, iar glucoza difuzează pasiv din celulă în spațiul interstițial și de aici în sînge. Deci, transportul glucozei servește drept exemplu de **transport activ secundar**: energia necesară transportului glucozei este furnizată într-un mod indirect, și anume, prin transportul activ al Na^+ din celula mucoasei în mediul intern. În acest mod se menține gradientul concentrației Na^+ la nivelul membranei, care vine în contact cu lumenul intestinal, care antrenează pătrunderea în celula mucoasei atît a Na^+, cît și a glucozei.

Galactoza este transportată prin același mecanism. Există o competiție între diferite monozaharide pentru simport. Astfel, dacă se transportă cantități mari de galactoză, diminuează transportul glucozei.

Absorbția fructozei este independentă de Na^+. Pătrunderea ei în celula mucoasei se face prin **mecanismul difuziei facilitate**. În celula mucoasei, fructoza este transformată în glucoză sau acid lactic, după care pătrunde în mediul intern. Din această cauză, viteza de absorbție a fructozei este mult mai mică (fig. 280).

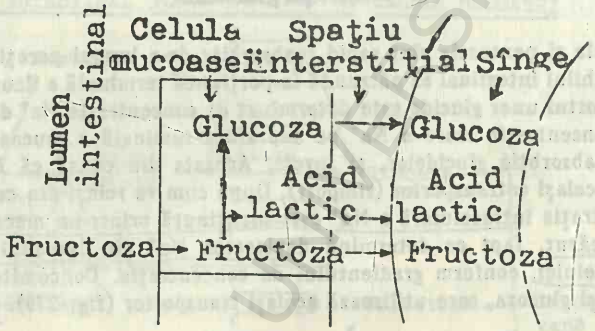


Fig. 280. Mecanismul absorbției fructozei (Din Ruch, Patton)

Pentozele sînt absorbite prin difuzie.

Cantitatea maximă de glucoză, care poate fi absorbită la nivelul intestinului subțire, este de 120 g/oră.

Digestia proteinelor și a acizilor nucleici

Digestia proteinelor începe în stomac, unde sub acțiunea **pepsinelor, endopeptidazelor gastrice** are loc scindarea hidrolitică a legăturilor peptidice dintre aminoacizii aromatici și un alt aminoacid, rezultînd **polipeptide** cu un număr foarte variabil de aminoacizi. Pepsina poate scinda și **colagenul**, un constituent major al țesutului conjunctiv intercelular din mușchi, a cărui hidroliză va facilita digestia ulterioară a proteinelor din carne.

La nivelul intestinului, polipeptidele continuă digestia sub acțiunea peptidazelor pancreatice și intestinale. **Tripsina, chimotripsina și elastaza** pancreatice funcționează ca **endopeptidaze**, scindînd legăturile peptidice din interiorul moleculei, rezultînd **oligopeptide**. Tripsina poate acționa și asupra proteinelor native, care nu au suferit transformări prealabile la nivelul stomacului.

Carboxipeptidazele pancreatice și **aminopeptidazele** intestinale din marginea în perie a microvilozităților acționează ca **exopeptidaze**, scurtînd polipeptidul cu un aminoacid, pe care îl desprind de la extremitatea carboxilică sau aminică a polipeptidelor. Aminoacizii liberi din lumenul intestinal apar ca urmare a procese-

lor digestive, care se desfăşoară în lumenul intestinal sau la nivelul polului luminal al membranelor celulelor mucoasei, sub acţiunea aminopeptidazelor şi a diferitelor dipeptidaze intestinale localizate în marginea în perie.

Unele di- şi tripeptide sînt transportate activ în celulele mucoasei intestinale unde vor fi hidrolizate de peptidazele intracelulare, iar aminoacizii, rezultaţi din digestia intracelulară, pătrund direct în sînge. Deci, digestia finală a proteinelor, din care rezultă aminoacizii liberi, se desfăşoară în 3 locuri: lumenul intestinal, marginea în perie sau citoplasma celulelor mucoasei.

Dacă alimentele au fost bine masticate şi nu s-au consumat cantităţi exagerate, circa 98% din proteinele ingerate se transformă final în aminoacizi sau dişi tripeptide, care pot fi absorbite.

Nucleazele pancreatice şi intestinale hidrolizează acizii nucleici, desprinşi din nucleoproteine de tripsină, degradîndu-i în nucleotide. La rîndul lor, nucleotidazele continuă degradarea pînă la nucleozid şi acidul fosforic, iar nucleozidazele desfac nucleozidul în pentoză şi baze purinice sau pirimidinice.

O categorie specială de proteine reprezintă cele solvite în soluţii hidrosaline (lapte, sînge), a căror digestie este posibilă numai în urma transformării lor în complexe insolubile. În acest sens, pentru lapte, la adult este importantă îndeosebi chimotripsina, iar pentru sînge, tripsina.

Absorbţia aminoacizilor şi derivaţilor nucleici

De regulă, proteinele se absorb sub formă de aminoacizi şi într-o cantitate redusă sub formă de di- şi tripeptide. Cantităţi extrem de mici se absorb sub formă de proteine integrale, prin pinocitoză.

Pentru aminoacizi, există cel puţin 4 sisteme diferite de transport: 1) al aminoacizilor neutri, 2) al aminoacizilor bazici; 3) al aminoacizilor acizi şi 4) specific iminoacizilor prolina şi hidroxiprolina. Di- şi tripeptidele folosesc alte mecanisme.

Absorbţia aminoacizilor neutri şi iminoacizilor este cuplată cu transportul Na^+, folosind mecanismul descris la transportul glucozei (fig. 279). Ca şi în cazul glucozei, proteina transportoare se află în marginea în perie a microvilozităţilor, avînd un loc recepter pentru Na şi altul pentru aminoacid. Cînd ambele zone receptoare sînt saturate, se produce deplasarea transportorului în citoplasma celulei epiteliale ale mucoasei. Transportul aminoacizilor bazici nu este dependent de Na^+. Viteza de absorbţie a izomerilor L este mult mai mare ca a celor D.

Aminoacizii, deplasaţi în celula mucoasei prin mecanismul cotransportului sau prin digestia intracelulară a di- şi tripeptidelor, părăsesc celula, probabil, prin procesul difuziei facilitate şi ajung în sîngele venei porthepatice.

La sugari, absorbţia este mai puţin discriminatorie, datorită endocitozei şi exocitozei de la nivelul microvilozităţilor. În unele cazuri, acest tip de absorbţie prezintă semnificaţie biologică, permiţînd pătrunderea unor substanţe imune nedigerate din laptele matern. La adult, absorbţia proteinelor intacte poate cauza simptome alergice.

Bazele purinice şi pirimidinice, care rezultă din digestia acizilor nucleici, sînt transportate prin mecanism activ.

Adaptarea mucoasei intestinale la funcţia de absorbţie este indicată în fig. 281.

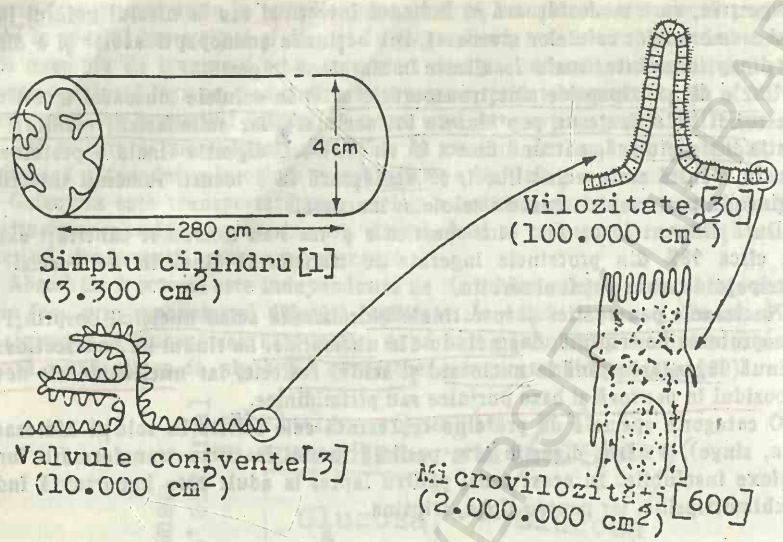


Fig. 281. Trei mecanisme de creştere a suprafeţei de absorbţie a intestinului subţire la om. Numerele din parantezele pătrate indică ordinul de mărire a suprafeţei, comparativ cu cilindrul. Parantezele simple indică suprafaţa realizată. (După Wilson)

Digestia şi absorbţia lipidelor

Lipidele se găsesc în alimente cu precădere sub formă de grăsimi neutre, numite şi trigliceride, care pot fi de origine animală sau vegetală. De asemenea, în dieta obişnuită se găsesc cantităţi mici de fosfolipide, colesterol şi esteri de colesterol.

Digestia lipidelor constituie de asemenea un proces de hidroliză, catalizat de **lipaza lingual**ă, secretată de glandele Ebner de pe faţa dorsală a limbii, **lipaza gastrică** şi, îndeosebi, de **lipaza pancreatică** şi **lipaza intestinală.**

Lipaza gastrică are importanţă redusă, cu excepţia insuficienţei lipazei pancreatice, dar **lipaza lingual**ă poate digera la nivelul stomacului circa 30% din triglicéridele alimentare.

Majoritatea lipidelor sînt digerate la nivelul intestinului subţire sub acţiunea **lipazei pancreatice,** care **scindează lipidele** emulsionate în prealabil, **pînă la stadiul de acizi graşi şi 2-monogliceride.**

Emulsionarea lipidelor în intestinul subţire (proces fizic de scădere a tensiunii superficiale a acestora), apare prin acţiunea de detergent a sărurilor biliare, lecitinei şi monogliceridelor. Sărurile biliare singure au un efect de detergent redus, dar în prezenţa fosfolipidelor şi a monogliceridelor, lipidele sînt transformate în particule emulsionate, avînd un diametru de 200–5.000 nm. Lipaza pancreatică nu poate acţiona asupra picăturilor de lipide, învelite cu agenţi de emulsionare, fără **prezenţa colipazei,** o proteină, care se fixează de suprafaţa picăturilor de lipide, deplasînd agenţii de emulsionare, prin care se permite **ancorarea lipazei** de

picătura de lipid. **Colipaza** este secretată în sucul pancreatic sub formă inactivă (procolipaza), activarea ei avînd loc în lumenul intestinal sub acțiunea tripsinei.

Cînd concentrația sărurilor biliare din intestin se mărește, ca urmare a contracției veziculei biliare, lipidele și acizii biliari interacționează spontan, formînd micelii de formă cilindrică, avînd un diametru de circa 3–10 nm. Acizii grași și monogliceridele, generate sub acțiunea lipazei pancreatice asupra particulei emulsionate, difuzează din particula emulsionată în acest **micelius mixt**, cu diametru de 3–10 nm, care conține **săruri biliare-fosfolipide-colesterol-acizi grași-monogliceride.**

Micelille se deplasează în sensul gradientului de concentrație prin stratul de apă staționar din imediata apropiere a marginii „în perie" a celulelor mucoase. La locul de contact al micelilor cu membrana celulelor mucoasei, **lipidele** din micelii, **pătrund în celula mucoasei prin difuzie pasivă.**

Cu excepția mucoasei ileonului, **rata de absorbție a acizilor biliari**, la nivelul jejunului, este redusă. Din această cauză acizii biliari rămîn în lumenul intestinal o perioadă de timp mai îndelungată, contribuind la formarea unor noi micelii. Deci, micelille sărurilor biliare asigură solubilizarea lipidelor, transportul lor de-a lungul stratului apos staționar din apropierea microvilozităților și păstrează o soluție lipidică saturată în contact cu membrana celulelor mucoasei în vederea absorbției lipidelor.

Absorbția lipidelor

Monogliceridele și acizii grași neesterificați (AGN), dizolvați în porțiunea lipidică a acizilor biliari din micelii, cînd vin în contact cu marginea în perie a mi-

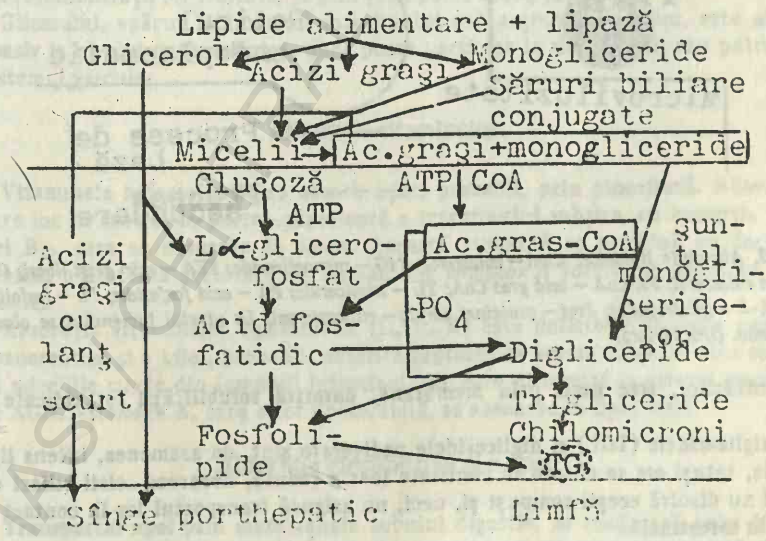


Fig. 282. Absorbția lipidelor (Brobeck)

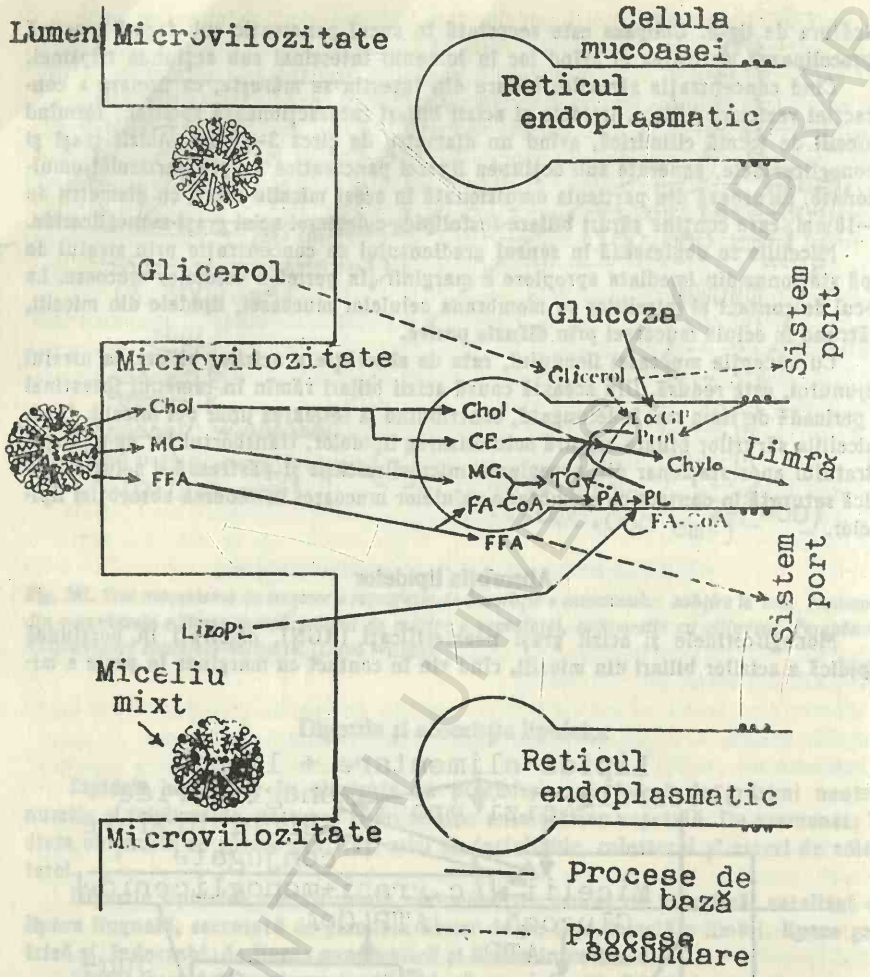


Fig. 283. Absorbția lipidelor. Chol — colesterol; MG — monogliceride; FFA — acizi grași liberi; CE — ester de colesterol; FA-CoA — acid gras CoA; TG — trigliceride; PA — acid fosfatidic; PL — fosfolipid; L-α-GP-L-α — glicerofosfat; Prot — proteine; Chylo — chilomicroni. La nivelul lumenului se observă un miceliu. (Din Masoro)

crovilozităților, **trec pasiv** prin membrană, datorită solubilității lor ridicate în lipide.

Trigliceridele (TGL) și digliceridele nedigerate sînt, de asemenea, intens liposolubile, totuși ele se absorb în cantitate foarte redusă, deoarece acizii biliari din micelii nu dizolvă acești compuși și, deci, nu asigură transportul lor în contact cu mucoasa intestinală.

Odată ajunși la nivelul intracelular, are loc procesul de reesterificare a acizilor grași și a monogliceridelor, care vor resintetiza trigliceride. Acest proces se rea-

lizează prin migrarea monogliceridelor şi a AGN în reticul endoplasmic, unde AGN sînt activaţi de coenzima A (CoA), formînd în final trigliceride (TG) (fig. 282–283). O cantitate redusă de monogliceride poate fi scindată intracelular în AGN şi glicerol, sub acţiunea **lipazei din celulele epiteliale**, după care AGN rezultat va fi utilizat în resinteza TG. Sinteza TG necesită ATP, furnizat prin procesele de glicoliză sau fosforilare oxidativă. Reacţia necesită CoA şi Mg^{++}. Se formează acidul gras – CoA, care se combină cu glicerofosfatul, rezultat din scindarea glucozei, formînd acid fosfatidic, care după pierderea grupării fosfat, devine diglicerid. Digliceridul este esterificat în TG sau convertit în fosfolipide (fig. 282).

A fost sugerată şi posibilitatea transformării directe a monogliceridelor în digliceride, posibilitate cunoscută sub numele de şuntul monogliceridelor.

Ultima etapă în sinteza TG la nivelul enterocitului constă în **formarea chilomicronilor** în vederea transportului prin limfă. Chilomicronii sînt particule de 0,1–0,5 nm, formate din TG, colesterol, esteri de colesterol, fosfolipide şi proteină. Proteina (β-lipoproteina), sintetizată de reticulul endoplasmic, acoperă o parte din fiecare particulă. Sub formă de chilomicroni, lipidele părăsesc enterocitul prin zona bazală sau laterală a acestuia, prin procesul de **exocitoză**, după care pătrund în chiliferul central.

Beta-lipoproteina este esenţială pentru desfăşurarea exocitozei celulare a chilomicronilor, deoarece cu ajutorul ei se realizează alipirea chilomicronului de membrana enterocitului, înainte de a fi expulzat. Imposibilitatea genetică de a sintetiza β-lipoproteina, duce la supraîncărcarea celulelor epiteliale cu lipide, care nu-şi pot urma cursul normal. Circa 80–90% din lipidele alimentare pătrund în mediul intern sub formă de chilomicroni.

Acizii graşi cu lanţ scurt de atomi de carbon (sub 10–12), cum sînt cei rezultaţi din digestia lipidelor din lapte, după absorbţie, **pătrund direct în sînge**, datorită hidrosolubilităţii lor ridicate, şi prin vena portă ajung la ficat.

Glicerolul, apărut în lumenul intestinului sub acţiunea lipazelor, este **absorbit pasiv** la nivelul enterocitului, unde poate participa la sinteza TG, sau pătrunde în sistemul vascular.

Absorbţia vitaminelor

Vitaminele hidrosolubile se absorb uşor, probabil, **prin pinocitoză**. Absorbţia lor are loc în special în partea superioară a intestinului subţire, cu excepţia vitaminei B_{12}, care se absoarbe în ileon. Această vitamină se combină cu **factorul intrinsec**, o proteină secretată de stomac, iar complexul format se absoarbe prin mucoasă.

Absorbţia vitaminelor liposolubile (D, E, K) este deficitară în lipsa enzimelor pancreatice şi a bilei, probabil, datorită faptului că aceste vitamine sînt solubile în micelille mixte din lumenul intestinal, din care difuzează la nivelul mucoasei ca şi AGN. Vitamina A, care e tot liposolubilă, se absoarbe în lipsa bilei.

Absorbţia electroliţilor şi a apei

Transportul apei prin membranele tubului digestiv, se realizează prin difuzie conform legilor osmozei, direcţia apei prin membrane fiind **bidirecţională**. După ce are loc absorbţia glucidelor, aminoacizilor şi a electroliţilor, presiunea osmoti-

că la nivelul lumenului intestinal scade, iar în interiorul enterocitelor crește. Datorită acestui gradient transepitelial al presiunii osmotice, are loc absorbția apei prin osmoză din lumenul intestinal în lichidul extracelular. Cînd se descarcă, din stomac în duoden, soluțiile hiperosmotice, are loc o deplasare a apei din plasmă în chim, fapt ce determină ca în decursul a cîtorva minute concentrația chimului să devină izosmotică cu plasma. Ca urmare, chimul rămîne aproape izosmotic pe toată perioada de tranzit de-a lungul intestinelor subțire și gros. Zilnic se produce prin intestin un turnover de circa 9 litri de apă (2 l ingerați și circa 7 litri de apă conținută în sucurile tubului digestiv și ale glandelor sale anexe), din care se elimină prin fecale sub 200 ml. La nivelul stomacului se absoarbe o cantitate redusă de apă.

Absorbția Na. Secrețiile din lumenul intestinal conțin circa 20–30 g de Na, la care se adaugă circa 5–8 g de sodiu de origine alimentară. De aici rezultă că intestinul subțire absoarbe zilnic circa 25–35 g de Na, aproximativ 1/7 din cantitatea totală a Na corporal. Dacă secrețiile din lumenul intestinal ar fi eliminate prin fecale, cum se întîmplă în cazul diareelor extreme (de exemplu holera), rezervele de Na ale organismului ar putea fi epuizate în cîteva ore.

O cantitate de Na difuzează în sau din lumenul intestinal, în funcție de gradientul de concentrație al Na (fig. 279). Na^+ este **transportat activ** din lumenul intestinului subțire și al colonului, cu **ajutorul pompelor** localizate pe pereții laterali și bazali ai enterocitelor. La nivelul jejunului și a ileonului. acest **transport e facilitat de aldosteron.**

În intestinul subțire, **transportul activ al Na^+** este cuplat cu **transportul glucozei, aminoacizilor** și al altor substanțe (fig. 279). Pe de altă parte, prezența glucozei în lumenul intestinal **facilitează absorbția Na^+.** Aceasta este explicația fiziologică a **tratamentului cu soluțiile de NaCl care conțin și glucoză,** administrate pe cale orală, care se aplică subiecților, ce au pierdut cantități mari de Na^+ și apă, ca urmare a diareei. Acest tratament s-a dovedit eficare în tratarea holerei, o boală care, asociată cu diareea, poate deveni fatală.

Potasiul se absoarbe activ la nivelul intestinului, **dar există și un proces de secreție pasivă** prin procesul difuziei. Mucoasa colonului se comportă cu K^+, într-o manieră asemănătoare procesului, care determină secreția pasivă a K^+ la nivelul nefronului: **în cazul unei diete normale,** K^+ este pompat din lichidul interstițial în interiorul enterocitului, prin $Na^+ - K^+$–ATP-aza (pompa de Na), localizată pe pereții laterali și bazali ai enterocitelor. Ca urmare, se produce creșterea concentrației K^+ intracelular, care va fi atras în colon, datorită faptului că potențialul transmembranar, de pe membrana luminală a celulei colice, este mai mică decît membrana din zona bazolaterală a celulei.

Cînd se consumă cantități mărite de K^+, se intensifică secreția de **aldosteron,** care intensifică secreția K^+ în lumenul colonului. Aceasta se realizează, printre altele, datorită **intensificării sintezei pompelor $Na^+ - K^+$–ATP-aza** din zona bazolaterală a membranelor enterocitelor, urmată de creșterea concentrației intracelulare a K^+ și a difuziei pasive a acestui ion în colon.

Absorbția Ca^{++}. Absorbția calciului se produce în proporție de 30–80%. **Transportul activ** al Ca^{++} din lumenul intestinal are loc îndeosebi în segmentele superioare ale intestinului subțire. O cantitate redusă de Ca^{++} se absoarbe **prin difuzie pasivă.**

Transportul activ este facilitat de **hormonul vitamina D,** care **induce sinteza** la nivelul celulei enterocitului a unei **proteine fixatoare de calciu.** Rata de produ-

cere a acestui hormon creşte o dată cu scăderea calcemiei. În felul acesta, absorbţia calciului se autoreglează în conformitate cu necesităţile organismului.

Absorbţia Ca^{++} este **facilitată de proteine şi inhibată de fosfaţi şi oxalaţi**, cu care formează săruri insolubile. Proteinele facilitează şi absorbţia magneziului.

Absorbţia fierului

La adult, pierderile corporale în fier sînt relativ mici şi nu dispun de sisteme speciale de control. În general, rezervele corporale în fier sînt reglate prin modificările ratei de absorbţie a fierului la nivelul intestinului. La europeni şi americani, cantitatea de fier ingerată zilnic este de circa 20 mg, dar cantitatea care va fi absorbită este egală cu pierderile.

Fierul se absoarbe mai uşor sub formă feroasă (Fe^{2+}), în timp ce în produsele alimentare el se găseşte sub formă ferică (Fe^{3+}). Sub acţiunea sucului gastric, în special a HCl, fierul este dizolvat, ceea ce permite formarea unor compuşi solubili care, sub acţiunea acidului ascorbic şi a altor substanţe, reduc fierul la forma Fe^{2+}. Importanţa proceselor care au loc la nivelul stomacului rezultă din faptul că **după gastrectomii, pot apare anemii** din cauza lipsei fierului. Diverşi factori din dietă pot afecta absorbţia fierului. De exemplu, **acidul fitic** din cereale reacţionează cu fierul, formînd compuşi insolubili. Acelaşi rezultat se obţine şi în urma reacţiei cu **fosfaţi şi oxalaţi**. De asemenea, **sucul pancreatic inhibă absorbţia fierului.**

Majoritatea fierului se absoarbe în partea superioară a intestinului subţire. Celulele mucoasei duodenale şi ale jejunului conţin un **transportor intracelular al fierului.** De pe transportor, o parte de fier pătrunde în mitocondrii, iar restul este împărţit între **apoferitina** din celulele mucoasei şi **transferina**, un polipeptid plasmatic, transportor al Fe. Apoferitina, care se găseşte şi în alte numeroase ţesuturi, se combină cu Fe, formînd **feritina** (fig. 284). Fe, legat de feritina din celulele intestinale, se pierde prin fecale, o dată cu descuamarea celulelor mucoasei la sfîrşitul ciclului lor vital.

Molecula de feritină poate fixa circa 4.500 atomi de Fe, reprezentînd forma principală de depozit al Fe în ţesuturi alături de hemosiderină. Moleculele de feritină din membranele lizozomale se pot agrega, formînd depozite care conţin circa 50% din Fe corporal. Aceste depozite se numesc **hemosiderina.** Feritina se află şi în plasmă, dar majoritatea Fe circulant este transportat de transferină.

70% din Fe se află în hemoglobină, 3% în mioglobină, iar restul în feritină.

Absorbţia Fe la nivelul intestinului este intensificată atunci cînd rezervele de Fe din corp sînt diminuate, sau cînd eritropoieza este intensificată şi invers. În deficit de Fe, concentraţia transferinei din plasmă creşte, iar gradul de saturare a ei cu Fe diminuează (fig. 284). În aceste condiţii, de pe transportorul intracelular al Fe, se deplasează mai mult Fe spre transferină, iar cantitatea de Fe, care se leagă de apoferitină, diminuează. Cantitatea feritinei din mucoasă scade, ceea ce va determina pierderea unor cantităţi mai reduse de Fe prin mucoasă, cu ocazia descuamărilor celulelor mucoasei. Din contra, în prezenţa unui exces de Fe, cantitatea transferinei circulante scade, iar saturarea ei cu Fe e mărită. În aceste situaţii, cantitatea de Fe de pe transportor este orientată în special spre apoferitină, depozitele de feritină se măresc, fapt ce determină, ca în timpul descuamărilor celulelor mucoasei, să se piardă mai mult Fe prin materiile fecale. Datele recen-

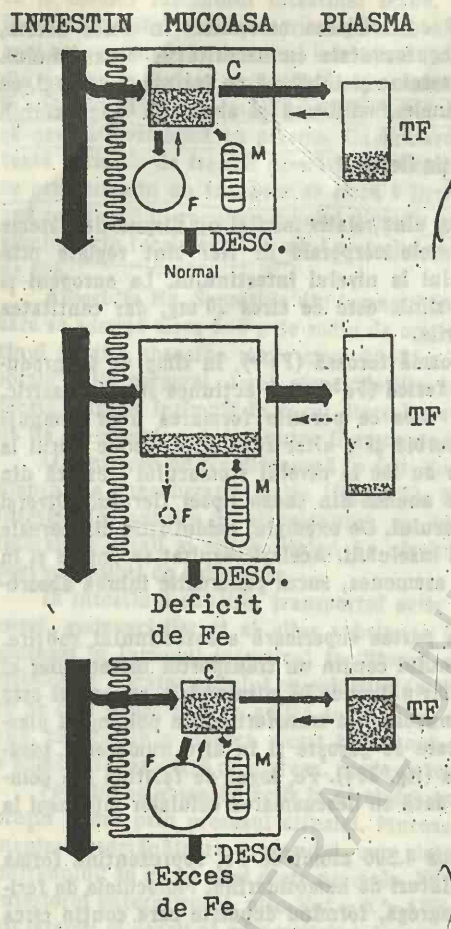


Fig. 284. Reprezentarea schematică a controlului absorbţiei Fe la nivelul mucoasei intestinale. C — transportor intracelular de Fe; F — feritina; M — mitocondria; TF — transferina plasmatică. Grosimea săgeţilor negre este proporţională cu mişcarea Fe dintr-un compartiment în altul. Punctele din C şi TF indică gradul de saturare cu Fe. Celulele mucoasei se descuamează (DESC) în lumenul intestinal şi cu cît ele vor conţine mai multă feritină, cu atît se va pierde mai mult Fe prin materiile fecale

te au arătat că în prezenţa unor cantităţi mărite de Fe, se intensifică sinteza apoferitei. Acesta reprezintă unul din puţinele mecanisme de control al concentraţiei Fe.

Absorbţia Cl^-. La nivelul duodenului şi al jejunului, Cl^- se absoarbe cu precădere prin difuzie pasivă, ca urmare a gradientului electric, generat de transportul cationilor. Celulele epiteliale ale ileonului şi colonului au capacitatea de a absorbi activ Cl^-, printr-un mecanism cuplat cu secreţia activă a HCO^-_3. Prin acest mecanism este posibil de a neutraliza acizii produşi de bacterii, în special la nivelul colonului.

Absorbţia la nivelul colonului

Într-o zi pătrund în intestinul gros circa 1500 ml de chil intestinal. Majoritatea apei şi a electroliţilor sînt absorbiţi la nivelul colonului, lăsînd circa 200 ml de lichid, ce se elimină prin fecale. Absorbţia apei şi a electroliţilor are loc aproape în exclusivitate în jumătatea dreaptă a colonului, în timp ce porţiunea distală funcţionează ca rezervor (loc de depozit).

Mucoasa intestinului gros absoarbe în mod activ Na, care atrage după sine alţi anioni. Ionul de K este îndeosebi secretat. De asemenea, Cl^- este absorbit printr-un mecanism activ, în schimb ionic cu HCO^-_3, care sînt secretaţi activ. Absorbţia Na şi a anionilor atrage după sine absorbţia apei prin osmoză. Capacitatea absorbantă a colonului face posibilă administrarea unor medicamente pe cale rectală, îndeosebi la copii. Sărurile din fecale sînt reprezentate aproape în întregime prin fosfaţi de calciu insolubili şi bicarbonaţi.

Sub acţiunea florei bacteriene, îndeosebi în colonul absorbant, poate fi digerată o cantitate redusă de celuloză. Tot ca urmare a activităţii bacteriene se formează vitamina K, un număr de vitamine din complexul B şi acidul folic şi diferite gaze, în special CO_2, H_2 şi metan.

Sub acţiunea fermentaţiei microbiene, glucidele ajunse în colon se descompun în acizi organici (lactic, butiric, acetic), care imprimă materiilor fecale o reacţie uşor acidă (pH 5–7).

Culoarea cafenie a materiilor fecale se datorează unor pigmenţi, produşi de bacterii din pigmenţii biliari. Cînd bila nu se varsă în intestin, materiile fecale au culoare albă.

Microorganismele anaerobe, care întreţin procesele de putrefacţie din colon, produc decarboxilarea aminoacizilor, dînd naştere unor produşi cu potenţial toxic cum ar fi histamina, tiramina. Tot microorganismele transformă triptofanul în indol şi scatol, care, alături de mercaptan şi hidrogen sulfurat, conferă în mare măsură mirosul caracteristic materiilor fecale. Acest miros depinde de natura bacteriilor.

În colon se formează şi amoniacul, care ajunge la ficat, unde e transformat în uree. În insuficienţă hepatică pot apare simptome neurologice (encefalopatia hepatică), datorită efectului toxic al amoniacului.

Materiile fecale care se elimină conţin circa 75% apă şi 25% reziduu, format din microbi (30%), circa 5% lipide, 2–3% proteine, 10–20% substanţe anorganice şi circa 30% reprezentate prin fibre vegetale nedigerate, ţesut conjunctiv nedigerat, celule epiteliale descuamate, mucus, sucuri digestive deshidratate. Compoziţia materiilor este relativ independentă de natura regimului alimentar, deoarece o mare parte din masa fecală este de origine nealimentară. Acesta este motivul pentru care materiile fecale continuă să se elimine şi după inaniţie de lungă durată.

UNELE PARTICULARITĂŢI ALE DIGESTIEI ÎN SERIA ANIMALĂ

Nutriţia presupune ingestia, digestia, absorbţia şi asimilarea materiilor nutritive. Sub aspect practic, orice tip de substanţă organică poate fi utilizată ca aliment. Procurarea alimentelor se face prin diverse mecanisme, care depind într-o oarecare măsură de poziţia taxonomică a animalului şi, îndeosebi, de natura alimentului.

La nivelul celular şi biochimic al nutriţiei, majoritatea **diferenţelor dispar,** predominînd unitatea. **Cerinţele nutritive** de bază ale animalelor **sînt universale** atît **sub aspect energetic,** care se referă la proteine, lipide şi glucide, cît şi **a substanţelor specifice** (aminoacizii esenţiali, acizii graşi esenţiali, vitaminele şi microelementele anorganice).

În tot regnul animal, **digestia alimentelor** se realizează **prin intervenţia aceluiaşi tip de enzime, iar mecanismele de absorbţie** a produşilor de digestie prin membranele celulelor, care delimitează tractul digestiv, **sînt aceleaşi.** În aparenţă, toate mecanismele biochimice de bază au apărut în timpul evoluţiei procariotelor, încît în timpul evoluţiei eucariotelor şi a metazoarelor s-au adus inovaţii modeste la nivelul celular şi biochimic.

Tratamentul mecanic

La animalele macrofage, procesul digestiei cuprinde atît prelucrarea mecanică, cît şi chimică a alimentelor.

Pentru triturarea alimentelor de natură vegetală, care prezintă pereţi groşi de celuloză, la diverse animale se pot întîlni 3 tipuri principale de dispozitive

(Ramsay): 1) moluştele amfineure şi gasteropodele utilizează **radula**, prevăzută cu numeroşi dinţi chitinizaţi, care se înlocuiesc uşor, cu ajutorul cărela rod particulele mici de hrană, desprinse din plantă; 2) insectele (lăcustele etc.) utilizează **mandibulele** la tăiere şi sfărîmare; 3) **dinţii molari zimţaţi** cu ajutorul cărora mamiferele ierbivore sfarmă pereţii de celuloză.

Există şi alte structuri utilizate la sfărîmarea celulozei. Astfel, gura unor insecte apare sub forma unor **stilete**, utilizate pentru puncţia peretelui celular şi scurgerea conţinutului. **Lanterna lui Aristotel** a echinodermelor constituie un organ de măcinare eficace.

Prelucrarea mecanică a alimentelor continuă şi în interiorul corpului. În general, toate sistemele digestive sînt prevăzute cu musculatură, care poate prezenta o mare specializare. Aceste zone musculare specializate sînt ajutate de unele suprafeţe rigide. La unele animale, suprafeţele rigide sînt reprezentate prin pietre sau nisip, ingerate o dată cu alimentele (**pipota** unor păsări şi reptile); alteori apar în stomac concreţiuni calcaroase, care îndeplinesc aceeaşi funcţie (**gastroliţii** la raci), sau apar zone chitinizate în segmentul superior al intestinului (**rîşniţa gastrică** la rac sau la unele moluşte).

Deplasarea conţinutului intestinal

Forţa de propulsie este totdeauna asigurată de mişcările cililor sau de musculatura proprie a tubului digestiv. O excepţie prezintă nematelminţii, la care motilitatea tubului digestiv şi locomoţia sînt asigurate de aceeaşi musculatură somatică.

La animalele care ingeră o hrană voluminoasă sau rigidă, mişcarea cililor prezintă importanţă redusă. La aceste animale sînt bine dezvoltate straturile musculare din pereţii tubului digestiv (anelipidele, moluştele, echinodermele, artropodele şi vertebratele, cu excepţia larvelor de Petromizontes şi a mormolocilor de broască).

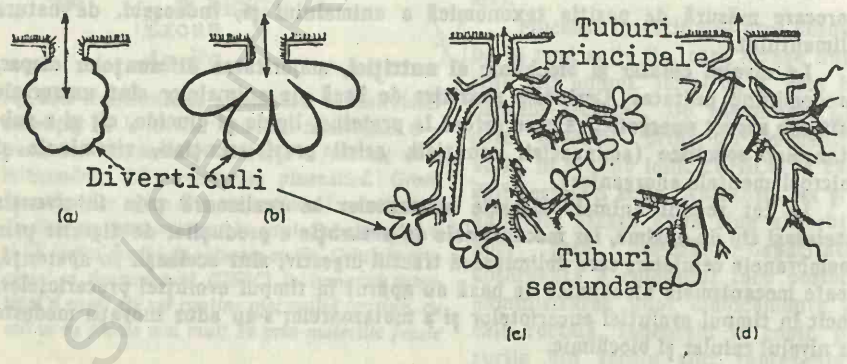


Fig. 285. Tipuri de diverticuli digestivi, prezenţi la lamelibranhiate: a — un tip primitiv observat frecvent la multe larve de lamelibranhiate; b — observat la septibranhiate şi unele lamelibranhiate şi diverticuli mari de la Nuculanidae; c — majoritatea eulamelibranhiate; d — Nuculidae. Săgeţi la ambele capete — mişcări musculare; săgeţi la un capăt — mişcări ciliare. (Din Hoar)

Trecerea de la transportul ciliar la cel muscular se observă bine în cadrul moluştelor (fig. 285). Speciile microfage (amfineurele, majoritatea lamelibranhiatelor, unele gasteropode) prezintă, îndeosebi, mişcări ciliare, activitatea musculară fiind limitată la stomac, unde îndeplineşte funcţia de umplere şi golire a diverticulelor digestive. Speciile macrofage prezintă o musculatură bine dezvoltată pe tot traseul tubului digestiv.

Musculatura tubului digestiv poate fi uneori striată (unele moluşte, artropodele, unii peşti, cum e cazul peştelui Tinca).

Activitatea spontană a muşchilor tubului digestiv este caracteristică nu numai vertebratelor, ci şi moluştelor, echinodermelor şi artropodelor.

Digestia chimică

Digestia intracelulară. Digestie pur intracelulară găsim numai la protozoare şi spongieri. La alte grupe de animale digestia intracelulară coexistă sau este complet înlocuită cu digestia extracelulară. În cazul digestiei intracelulare, protoplasma animalelor unicelulare **captează hrana** din mediul extracelular **prin fagocitoză sau pinocitoză**, o digeră la nivelul vacuolei digestive, după care membrana vacuolei se dizolvă, iar produşii de digestie pătrund în citoplasmă. Enzimele hidrolitice sînt cantonate în lizozomi, ce fuzionează cu membrana vacuolei digestive, eliminînd enzimele în interiorul veziculei digestive. **Digestia intracelulară combinată cu digestia extracelulară** este caracteristică celenteratelor, platelminţilor, nemerţienilor, anelidelor, moluştelor etc.

Mărimea alimentului nu reprezintă totdeauna un obstacol în calea digestiei intracelulare. De exemplu, planaria Orthodemus terrestris îşi evaginează faringele, pe care îl aplică pe melcii fără cochilie, dezintegrînd corpul prăzii printr-o puternică forţă de sucţiune, ajutată de proteazele secretate de celulele acidofile ale faringelui. Particulele fine erodate în acest mod sînt aspirate în intestin şi absorbite ulterior prin fagocitoză. **Digestia extraintestinală** se găseşte şi la alte grupe de nevertebrate, care poate fi combinată cu digestia intra- sau/şi extracelulară. De exemplu, unii păianjeni **elimină proteazele** în animalul pradă, după care aspiră substanţele semidigerate, în vederea digestiei ulterioare, care este parţial intracelulară. Unele echinoderme şi insecte (Dytiscus) prezintă, de asemenea, digestie extraintestinală, dar la aceste animale fazele finale ale digestiei, care au loc în interiorul corpului, sînt extracelulare.

La un număr redus de animale digestia intracelulară este legată parţial de **fagocitoza exagerată.** De exemplu, la lamelibranhiate sau echinoderme există o multitudine de **amebocite vagabonde** sau **fagocite,** care migrează din corp în tubul digestiv, captează hrana, pe care o transportă în corpul animalului, unde o digeră, transferînd produşii finali ai digestiei altor celule corporale.

La echinoderme, Pequignat (1966) a descris un mod curios de **„digestie tegumentară".** Ea depinde de **migrarea celomocitelor** pe suprafaţa animalului, unde secretă enzime hidrolitice, care, împreună cu secreţiile epidermei, realizează o digestie parţială a alimentelor. Produsele digerate sînt absorbite direct prin epidermă sau transportate prin intestin.

Digestia extracelulară

Noi căi de evoluţie au fost deschise organismelor, care secretau sucurile digestive peste alimentele mai complexe şi mai voluminoase. Digestia poate avea loc mult mai rapid şi necesită mai puţin timp pentru nutriţie. Aceste avantaje nu ar fi putut apare fără o diferenţiere anatomică a tubului digestiv, deschis la ambele capete. Animale inferioare, cum sînt celenteratele, la care anusul lipseşte, nu şi-au dezvoltat zone specializate în depozitare, digestie şi absorbţie a nutrimentelor, sau pentru evacuarea resturilor nedigerate. De asemenea, animalele prevăzute numai cu digestie intracelulară nu şi-au realizat o specializare a tipurilor de celule. De regulă, celulele lor digestive conţin toate tipurile de enzime şi, de asemenea, nu conţin glande speciale destinate digestiei glucidelor, proteinelor sau altor tipuri de alimente.

Enzimele tubului digestiv

La unele grupe de animale, **glandele din cavitatea bucală** pot avea şi alte funcţii decît cele descrise la mamifere. De exemplu, unele insecte hematofage şi lipitoarea produc o **substanţă anticoagulantă.** Unele gasteropode carnivore **secretă un acid puternic,** care dizolvă cochilia prăzii. Glandele bucale ale unor batracieni şi reptile secretă unele enzime, care sînt constituenţi ai veninului. De exemplu, **fosforilaza viperelor** hidrolizează lecitina, generînd un **agent hemolitic** foarte puternic, lizolecitina. Alţi şerpi veninoşi produc enzime proteolitice, care acţionează ca şi tromboplastina, provocînd **coagularea intravasculară.**

Toate **animalele cu digestie extraintestinală secretă prin cavitatea bucală enzime proteolitice,** care vor fluidifica materialul, care va fi aspirat în tubul digestiv.

Spre deosebire de vertebrate, la nevertebrate aceeaşi arie glandulară produce un complex de enzime digestive diferite. De exemplu, **hepatopancreasul** crustaceilor **secretă enzime** pentru toate principiile alimentare, **absoarbe nutrimentele** digerate şi depozitează lipidele, glucidele şi, probabil, proteinele şi mineralele. Aceleaşi funcţii multiple sînt îndeplinite şi de enteronul celenteratelor, cecul piloric al stelei de mare sau cecul digestiv de la Amphioxus.

Unele nevertebrate mai specializate (insectele şi cefalopodele) au dobîndit o separare parţială a zonelor implicate în secreţie, de zonele implicate în absorbţie. De exemplu, la Octopus există 2 glande diferite, denumite „pancreas" şi „ficat", care secretă enzimele lor în stomac şi cec, unde se desfăşoară digestia treptată a alimentelor. Digestia poate avea loc şi la nivelul ficatului. La Loligo, dar nu şi la Octopus, absorbţia nu se realizează prin glandele digestive.

Carbohidrazele. Vertebratele posedă un număr mai limitat de enzime glicolitice decît nevertebratele. De exemplu, **celulaza** a fost descoperită la reprezentanţii tuturor încrengăturilor cu excepţia cordatelor. Moluştele şi în special insectele posedă multe specii care pot digera celuloza, lichenina, xilanul, hemicelulozele, pectina şi chitina. Chitina este un polizaharid care intră în componenţa exoscheletului artropodelor. De exemplu, unele insecte, care se hrănesc cu plante lemnoase, pulverizează celulele vegetale, după care digeră numai **amidonul** şi alte glucide conţinute în celulă, în timp ce celuloza nu poate fi utilizată (Lyctidae); alte grupe de insecte conţin **hemicelulaze** (Scolytidae) şi **celulaze** (Cerambicide şi Anobiidae), care hidrolizează enzimatic materialul lemnos.

Termitele inferioare digeră celuloza cu ajutorul organismelor simbionte, care trăiesc în porţiunea terminală a intestinului, o situaţie pe care o găsim la vertebrate cu digestie microbiană postgastrică a celulozei. Macrotermitaele, care se hrănesc cu fungi, obţin echipamentul enzimatic, necesar digestiei celulozei, parţial din fungile consumate şi parţial din secreţiile glandelor salivare şi ale epiteliului intestinului mijlociu.

Digestia cu ajutorul organismelor simbionte

Stomacul rumegătoarelor reprezintă cel mai specializat organ pentru digestia alimentelor vegetale (fig. 286, 287). Porţiunea anterioară a stomacului (**reticulo-rumenul**), formează o enormă **cameră de fermentaţie** (la cornute ocupă circa 15% din greutatea corpului), în care bacteriile şi protozoarele reduc celuloza şi alte glucide în forme asimilabile. Bacteriile celulozolitice sînt cele mai importante, protozoarele avînd un rol secundar. Bacteriile sînt anaerobe sau facultativ anaerobe, specializate în digerarea anumitor glucide. Sub acţiunea lor se eliberează o multitudine de acizi (acetic, formic, propionic, butiric etc.), în funcţie de celuloză şi alte glucide prezente în dietă. Aceşti acizi sînt absorbiţi de gazdă direct din rumen, după care suferă diverse transformări metabolice.

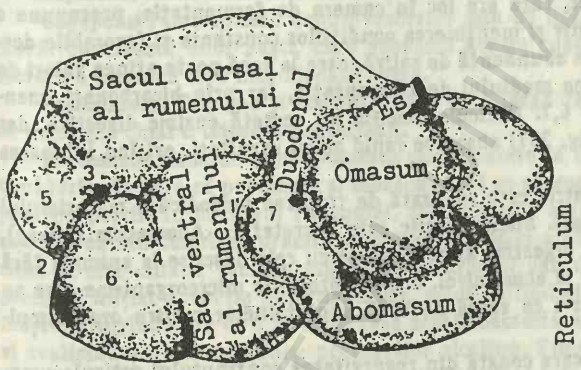


Fig. 286. Stomacul de bou văzut din partea dreaptă. Es — esofag; 7 — pilor; Numerele indică diverticule ale rumenului. (Din Goodman)

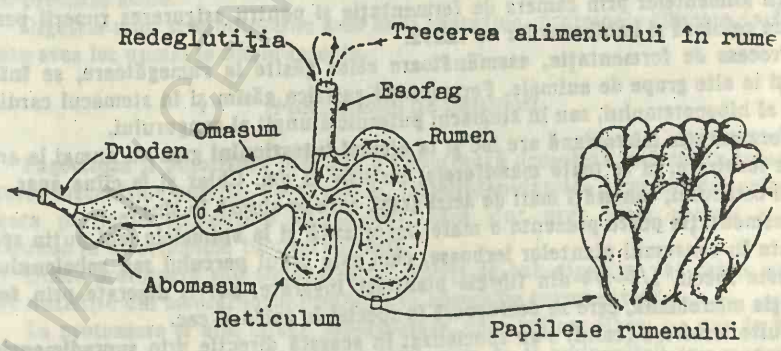


Fig. 287. Stomacul rumegătoarelor, cu indicarea căilor de deplasare a alimentelor. (Din Hoar)

Glucoza, care rezultă la nivelul reticulorumenului, este utilizată în special de microorganisme, glucoza din sîngele animalului-gazdă, fiind sintetizată din acidul propionic, absorbit la nivelul reticulorumenului. Din această cauză, glicemia la rumegătoare are valori relativ mici, comparativ cu alte mamifere.

Aminoacizii, care rezultă din digestia proteinelor sub acțiunea proteazelor bacteriene, pot fi absorbiți prin papilele rumenului, dar ei sînt utilizați cu precădere de către microorganisme în vederea creșterii și înmulțirii lor.

Microorganismele din rumen pot utiliza ureea și amoniacul pentru proteinosinteză. Ureea, produsă în ficatul gazdei, revine în reticulorumen prin intermediul salivei sau prin difuzie din sînge.

De asemenea, **microorganismele sintetizează diferite vitamine**, în special din grupa B, care pot fi utilizate de gazdă. Vitaminele, care trebuie asigurate prin alimentație, sînt în special A și D.

Unii componenți structurali ai plantelor sînt rezistenți la acțiunea bacteriilor. De exemplu, **lignina**, care poate reprezenta 25% din greutatea uscată a plantelor superioare, **este digerată** sub acțiunea fungilor, care însă nu fac parte din flora simbiontă a stomacului rumegătoarelor.

În timpul fermentației se produc cantități mari de CO_2 și metan, care sînt evacuate cu precădere prin eructație și parțial, pe cale pulmonară.

Acest proces complicat, care are loc în camera de fermentație, presupune o specializare a tubului digestiv și menținerea condițiilor constante și favorabile dezvoltării bacteriilor. Secreția abundentă de salivă, care la vacă poate atinge valori de 200 l/zi, menține fluiditatea mediului de fermentație, iar prin bicarbonați, menține pH în jurul valorii de 6,7. Reticulorumenul nu secretă enzime digestive, dar prin numeroasele papile (fig. 287) absoarbe rapid acizii rezultați, evitînd inhibarea dezvoltării bacteriilor.

Reglarea volumului gastric este realizată de trecerea periodică a materialului semilichid în **omasum (foios)**. Sucul gastric este secretat în **Abomasum (cheag)**, unde se desfășoară procese digestive asemănătoare cu cele descrise la animale fără prestomacuri. Prezența HCl la acest nivel, omoară propriile microorganisme care au pătruns aici și care vor servi ca sursă de bază a proteinelor pentru organismul-gazdă.

Procesul de rumegare, care constă din regurgitarea conținutului reticulorumenului, remasticarea, urmată de redeglutiție, este important pentru încetinirea trecerii alimentelor prin camera de fermentație și pentru asigurarea ruperii pereților de celuloză și îmbibarea lor cu salivă.

Procese de fermentație, asemănătoare celor găsite la rumegătoare, se întîlnesc și la alte grupe de animale. Fermentații gastrice găsim și în stomacul cardiac lărgit al hipopotamului, sau în stomacul puternic alungit al cangurului.

Fermentația microbiană are loc și **la nivelul intestinului gros** nu numai la animalele ierbivore, ci la toate mamiferele, inclusiv la om. Chiar și la cîine apar, la nivelul colonului, cantități mari de acizi grași, care se absorb în sînge.

Fermentația poate prezenta o mare importanță și la animalele mai puțin specializate în consumul plantelor ierboase, cum este cazul porcului sau șobolanului. La aceste specii, 1/3–1/4 din fibrele plantelor ingerate, pot fi digerate prin **fermentația microbiană**, care se desfășoară în special în colon și cec.

Multe ierbivore (**calul**) s-au specializat în această direcție prin **supradimensionarea colonului și cecului**, mărind în felul acesta dimensiunea camerei de fermentație.

La alte ierbivore, cum e cazul iepurelui, fermentația se desfășoară atît la nivelul stomacului, cît și a intestinului gros. Iepurele, deci, reprezintă o formă intermediară între ierbivorele, care prezintă **digestie microbiană postgastrică** și rumegătoarele, cu digestie, prin organisme simbionte, **pregastrică.**

Coprofagia este un fenomen fiziologic înrudit cu digestia, întîlnit la rozătoare și iepuri. Iepurele produce 2 feluri de materii fecale: unele tari, pe care le elimină ziua, și care nu sînt consumate, și altele moi, formate în cec, pe care le elimină noaptea și le consumă, uneori direct din anus. Aceste fecale moi sînt acoperite cu un strat gelatinos, format îndeosebi din bacterii. Materiile fecale reînghițite sînt reținute în fundul (fornixul) stomacului, unde se desfășoară fermentația glucidelor și formarea acidului lactic. La iepure, dacă se împiedică posibilitatea de a-și consuma fecalele moi, se constată o scădere a balanței azotului cu 50% (Moir).

Lipazele. Se considera că **esterazele,** care hidrolizează lipidele, sînt mai puțin diversificate ca amilazele sau peptidazele. Această afirmație se bazează pe studii făcute pe un număr relativ mic de specii. De exemplu, **molia cerii,** Galleria, poate utiliza ceara de albină, ca urmare a acțiunii combinate a bacteriilor și a enzimelor proprii. La pasărea indicatorul albinelor, genul Indicator, digestia cerii se realizează cu ajutorul microflorei intestinale și nu prin enzime proprii.

Copepodele netropicale depun rezervele sale de lipide îndeosebi sub formă de ceară. Pancreasul unor pești, care consumă aceste copepode (sardinele, heringii), secretă o esterază care hidrolizează ceara.

Peptidazele. Tripsina și **chimotripsina** au o largă răspîndire în regnul animal. Se cunoaște chiar o **tripsină bacteriană.**

Proteazele acide de tipul **pepsinei** sînt limitate la organisme care secretă acid clorhidric. Se pare că pepsinele și **labfermentul** se găsesc numai la vertebrate, începînd cu peștii. În decursul filogeniei, secreția HCl a fost utilizată inițial pentru capturarea sau omorîrea prăzii, precedînd hidroliza acidă. De exemplu, la Paramecium și alte ciliate, vacuola digestivă, în drumul său de la citostom la citoproct, prezintă inițial o reacție puternic acidă, pH-ul putînd ajunge pînă la 1,4, după care crește, atingînd cifra de 7,5–8. În faza acidă, bacteria este numai omorîtă, digestia ei realizîndu-se sub acțiunea proteazelor alcaline. Funcțiile HCl, utilizate pentru capturare și hidroliza acidă, au fost legate între ele într-un stadiu relativ timpuriu, prin proteaze acide.

Digestia unor scleroproteine cum ar fi cheratina, proteinele fibroase (mătase), poate avea loc numai la unele insecte.

Mecanismul de transport

Fagocitoza și **pinocitoza** prezintă o importanță deosebită la formele inferioare. Aceste mecanisme permit, de exemplu, lamelibranhiatelor și echinodermelor de a digera particule alimentare (diatomee), care sînt prea mari pentru a putea pătrunde în diverticolele tubului digestiv.

Unele protozoare sau endoparaziții, lipsiți de tub digestiv, pot capta substanțele nutritive din mediul înconjurător prin **absorbție tegumentară.**

La **protozoare** și **alte** cîteva **nevertebrate,** care trăiesc liber, s-a pus în evidență capacitatea de a capta moleculele mici, cum ar fi aminoacizii sau monozaharidele, din soluții foarte diluate, împotriva gradientului de concentrație, prin **mecanismul transportului activ,** care necesită prezența ionilor în mediul extern.

La peşti sau batracieni, care au fost mai intens studiaţi, s-a constatat că absorbţia gastrointestinală a nutrimentelor se realizează prin mecanismele transportului pasiv sau activ, foarte similare celor descrise la mamifere.

Referitor la procesul de difuzie pasivă, pentru a asigura gradientul de concentraţie, indicăm 2 modalităţi utilizate la diferite organisme. Prima se referă la absorbţia acizilor graşi volatili şi a amoniacului din stomacul rumegătoarelor. Aceste substanţe apărute în rumen prin procese fermentative difuzează uşor în capilarele sangvine şi sînt rapid metabolizate, încît gradientul de difuzie se menţine continuu ridicat. Al doilea procedeu îl găsim la insecte, la care hemolimfa conţine dizaharidul trehaloza, şi nu glucoza. La lăcusta Schistocerca gregaria, absorbţia glucozei din cec şi porţiunea anterioară a intestinului median este legată de transformarea glucozei în trehaloză de către corpii graşi, plasaţi strategic în scopul convertirii rapide a glucozei în dizaharid; procesul nu este afectat de inhibitori metabolici, ceea ce denotă că nu este vorba de un transport activ.

Multe insecte şi unii policheţi posedă un filtru molecular, membrana peritrofică, care înveleşte masa alimentară de la nivelul intestinului mijlociu şi partea anterioară a celui posterior, separînd epiteliul intestinal de masa alimentară. Această structură foarte fină (sub 0,5 mm grosime), compusă din chitină şi cantităţi mici de proteină, poate fi străbătută uşor de enzimele digestive şi moleculele simple, rezultate din procesele digestive. Ea are un rol de protecţie a epiteliului intestinal, asemănător cu mucusul secretat de multe animale.

Coordonarea activităţii digestive

La multe nevertebrate, în special la cele care îşi procură hrana prin filtrare, digestia se desfăşoară în mod continuu. La aceste animale sistemele de control sînt mai slab dezvoltate. De exemplu, la celenterate, secreţia peptidazelor extracelulare este stimulată de prezenţa alimentelor şi inhibată de lipsa lor. La animalele inferioare sistemele reglatoare controlează îndeosebi motilitatea tubului digestiv şi mai puţin reglarea secreţiilor digestive.

După Campbell, la toate vertebratele inferioare anurelor, vagul are un efect inhibitor asupra motilităţii tubului digestiv, deci, un efect invers celui descris la mamifere. La nevertebrate şi la vertebratele inferioare nu s-a evidenţiat un control nervos al secreţiilor digestive; SN vegetativ controlează numai funcţia motorie a tubului digestiv.

Substanţe gastrin/CCK-like au fost descrise la celenterale, moluşte, artropode, protocordate şi anelide, avînd un rol nervos, şi nu endocrin.

Peptide CCK-like au fost evidenţiate în SNC şi intestinul celor mai primitive vertebrate. Substanţe gastrin-like au apărut mai tîrziu, fiind prezente la teleosteeni, dar nu şi la ciclostomi.

În intestinul insectelor s-au evidenţiat substanţele PP, GRP, VIP, somatostatina, beta-endorfina.

Capitolul XXI

Respiraţia

Ca funcţie vitală a organismelor vii, respiraţia reprezintă ansamblul fenomenelor fizice şi chimice prin care se asigură schimburile de gaze între organism şi mediu, necesare proceselor de oxidare tisulară. Consumul de O şi eliminarea de CO este o funcţie comună tuturor fiinţelor vii. Cu mici excepţii, viaţa este posibilă numai în prezenţa, îndeosebi a oxigenului, sub o formă abordabilă. Accesul său către celulă se face diferenţiat, în funcţie de poziţia pe scara evoluţiei filogenetice, de la simpla difuziune membranară în cazul animalelor inferioare, la transportul şi schimbul gazos realizat cu ajutorul unor structuri diferenţiate, la animalele superioare. La mamifere şi om, actul complex al respiraţiei se realizează în 3 etape: pulmonară, sangvină şi tisulară, cu participarea căilor aeriene şi plămînilor, pe de o parte, şi a pompei cardiace pe de alta. Ramificaţiile celor 2 sisteme de pompare se apropie la nivelul parenchimului pulmonar, aerul şi sîngele fiind separate doar de membrana alveolocapilară.

Ventilaţia pulmonară

Ventilaţia pulmonară reprezintă pătrunderea şi ieşirea aerului din plămîni prin inspiraţie şi respectiv expiraţie, în vederea menţinerii compoziţiei constante a aerului alveolar.

Aerul intră şi iese din plămîni datorită diferenţei de presiune, ce se creează între aerul atmosferic şi interiorul plămînilor, ca urmare a variaţiei de volum a cutiei toracice. Factorii care contribuie la ventilaţia pulmonară sînt:

1) mişcările de expansiune (inspiraţie) şi retracţie (expiraţie) ale cutiei toracice;

2) presiunea negativă interpleurală şi tracţiunea hidraulică;

3) elasticitatea plămînilor, care îi conferă posibilitatea de a urma în mod pasiv pereţii toracelui şi elasticitatea toracelui, care îi permite revenirea la forma iniţială, după ce contracţia muşchilor inspiratori a încetat.

Mecanismul respiraţiei

Inspiraţia constă în deplasarea aerului atmosferic în plămîni şi se realizează printr-un **mecanism activ**, prin contracţia muşchilor inspiratori, care produc mărirea tuturor diametrelor cutiei toracice.

Diametrul vertical (longitudinal) al cutiei toracice creşte prin contracţia **muşchiului diafragm.** În repaus, diafragmul are forma unei cupole cu convexitatea în sus, iar în timpul contracţiei coboară şi se aplatizează, presînd asupra viscerelor, care la rîndul lor vor exercita o presiune laterală asupra rebordurilor ultimelor coaste (fig. 288). În felul acesta contracţia diafragmului măreşte nu numai diametrul longitudinal al cutiei toracice, ci şi circumferinţa bazei acesteia.

Suprafaţa mare a diafragmului de circa 270 cm , face ca prin coborîrea sa cu un cm, să se producă o mărire a cavităţii toracice cu circa 300 ml, ceea ce reprezintă

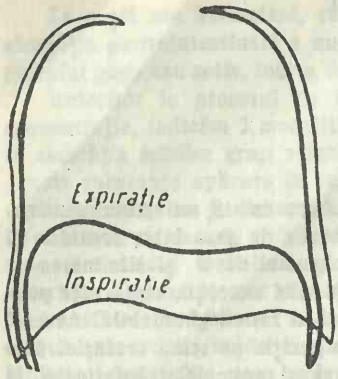


Fig. 288. Rolul diafragmului în modificarea dimensiunilor cutiei toracice

60% din volumul aerului curent. În fiecare inspirație diafragmul coboară cu 1,2–1,5 cm, iar în cursul inspirațiilor profunde coborîrea poate atinge 10 cm. Paralizia diafragmului, prin secționarea nervului frenic, produce moartea prin asfixie.

Mărirea **diametrului anteroposterior și transversal** se realizează prin contracția mușchilor inspiratori, care au ca punct fix centura scapulară, iar inserția mobilă pe coaste. Scurtarea fibrelor musculare ridică coastele și le proiectează înăuntru și în afară. În inspirația liniștită se contractă mușchii supracostali, intercostalii externi și diafragmul. În inspirația forțată participă și mușchii sternocleidomastoidieni, scalenii, trapez, pectorali, largul dorsal și marele dințat. Contracția acestor mușchi poate modifica diametrele cutiei toracice, datorită articulațiilor semimobile ale coastelor cu coloana vertebrală și sternul și datorită poziției de sus în jos și din afară înăuntru a coastelor în repaus (coastele 6–12) (fig. 289).

Din punct de vedere al expansiunii sale, cutia toracică poate fi împărțită în 2 zone: o zonă superioară cu mobilitate și expansiune redusă și o **zonă inferioară**, în care distensia este maximă. La nivelul porțiunii inferioare a toracelui, contracția ridicăturilor coastelor, produce ridicarea extremității anterioare a acestora astfel

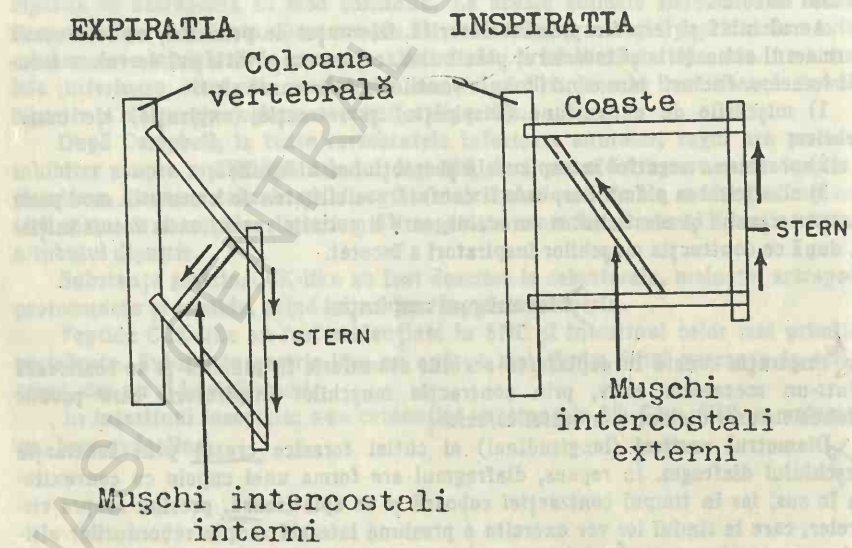


Fig. 289. Rolul mușchilor intercostali

încît ele, din oblice devin orizontale şi, în acelaşi timp, sînt proiectate în afară, determinînd creşterea diametrului transversal.

Expiraţia. După inspiraţie, care durează circa o secundă, urmează expiraţia, care la adult durează circa 2 secunde. Expiraţia liniştită este un act pasiv, care se produce prin relaxarea muşchilor inspiratori, fapt ce determină revenirea la poziţia iniţială a cutiei toracice. La revenirea plămînului în poziţia de repaus contribuie şi elasticitatea viscerelor abdominale, care o dată cu relaxarea diafragmului vor urca spre torace; şi elasticitatea plămînului, care a fost întins în inspiraţie.

În expiraţia forţată intervin muşchii expiratori: intercostalii interni, muşchii drepţi abdominali, oblicii abdominali externi şi interni şi pectoralii mici, iar pe de altă parte intervine modificarea comportamentului unor structuri implicate anterior (coloana vertebrală execută o mişcare de flexie, proporţională cu profunzimea expiraţiei). Muşchii intercostali interni sînt coborîtori ai coastelor (fig. 289). Prin contracţia celorlalţi muşchi expiratori se comprimă viscerele abdominale, care deplasează diafragmul spre cutia toracică şi apropie rebordurile costale, reducînd volumul toracelui.

Presiunea negativă interpleurală şi tracţiunea hidraulică

În interiorul cavităţii pleurale în starea de repaus a plămînilor (expiraţie) presiunea este mai mică decît cea atmosferică cu circa 4 mm Hg. Ea apare ca rezultat al aspiraţiei, pe care plămînul elastic o exercită în zona „spaţiului" pleural, datorită: 1) elasticităţii fibrelor care intră în structura plămînului şi 2) tensiunii superficiale a lichidului, care delimitează suprafaţa alveolelor, determinînd o tendinţă continuă a alveolelor de a se colaba. În inspir valoarea presiunii negative creşte la −12 ... −18 mm Hg.

În procesul ventilaţiei pulmonare, la dilatarea plămînilor în inspiraţie, în acelaşi sens şi concomitent cu presiunea negativă interpleurală, contribuie şi **tracţiunea hidraulică**, forţa de adeziune a peliculei foarte fine de lichid (cu o grosime de pînă la 20 mm), aflată între cele două foiţe pleurale, prin intermediul căreia acestea aderă între ele şi efectuează o mişcare de alunecare una pe alta. Forţa de adeziune a apei, aflată între două suprafeţe netede, este de 3.600 cm Hg/cm^2. Presiunea negativă interpleurală şi forţa de adeziune fac ca cele 2 foiţe pleurale să nu se poată depărta, din care cauză, în inspiraţie, mărirea diametrului cutiei toracice va atrage după sine foiţa viscerală, care, aderînd la plămîni, produce distensia acestora.

Presiunea intrapulmonară şi excursiile plămînilor

În inspiraţia obişnuită, dilatarea plămînilor determină scăderea presiunii intrapulmonare cu circa 1 mm Hg faţă de presiunea atmosferică, ceea ce determină ca aerul să pătrundă în plămîni. În inspiraţia forţată cu glota închisă, vidul intrapulmonar poate să crească la 100 mm Hg. La sfîrşitul inspiraţiei se realizează o egalare a presiunii atmosferice cu presiunea de la nivelul alveolelor.

Gradul de distensie a plămînilor în timpul inspiraţiei nu este acelaşi pe toată întinderea plămînului. Keith împarte zonele de expansiune pulmonară astfel:

1) zona hilară, puţin distensibilă, deoarece se află în jurul hilului pulmonar, format din bronhii, vase pulmonare – formaţiuni lipsite de elasticitate, care împiedică dilatarea porţiunii de parenchim cuprinsă între ele;

(2) **zona subpleurală**, formată din parenchimul pulmonar cu o grosime de circa 3 cm, situată imediat subpleural, care prezintă cea mai mare distensibilitate şi

(3) **zona intermediară** în care distensibilitatea este mai mare în sectorul dinspre periferie faţă de cel orientat central.

În inspiraţie se produce o alungire a căilor aeriene, începînd cu traheea şi terminînd cu canalele alveolare.

În expiraţia liniştită, revenirea cutiei toracice la volumul iniţial comprimă plămînii şi presiunea intrapulmonară devine mai mare decît cea atmosferică cu circa 1 mm Hg, determinînd expulzia aerului spre exterior prin mecanism pur fizic. În cursul expiraţiei forţate cu glota închisă, presiunea intrapulmonară poate să crească pînă la 140 mm Hg.

Extensibilitatea plămînilor şi a toracelui: complianţa

Plămînii au proprietăţi elastice determinate de fibrele elastice din ţesutul pulmonar şi de prezenţa surfactantului. **Surfactantul** e un amestec lipoproteic, secretat de **pneumocitele granulare** (tipul II de celule), care intră în alcătuirea epiteliului alveolar. El se află localizat la suprafaţa lichidului intraalveolar, o peliculă fină de lichid ce căptuşeşte alveola şi favorizează difuzia gazelor la nivelul alveolelor. **Surfactantul** are rolul de a **reduce tensiunea superficială a acestui lichid** de 7–14 ori, prin care se reduce colaborarea alveolelor mici în timpul expiraţiei. La nou-născuţi, lipsa surfactantului din alveole produce moartea prin asfixie, ca urmare a colabării alveolelor şi a filtrării unei cantităţi prea mari de lichid intraalveolar (**surfactantul se opune filtrării lichidelor din interstiţiu** şi capilare spre alveolele pulmonare, **împiedicînd** în felul acesta **apariţia edemului alveolar**). În lipsa surfactantului, expansiunea plămînilor este foarte dificilă, fiind necesare presiunii negative interpleurale de −20 — −30 mm Hg, pentru a învinge tendinţa de colabare a alveolelor. Formarea surfactantului este accelerată de glucocorticoizi şi hormoni tiroidieni. La fumători cantitatea de surfactant este diminuată.

Extensibilitatea plămînilor şi a toracelui este denumită **complianţă**. Complianţa pulmonară este definită ca fiind creşterea volumului pulmonar (ΔV), exprimat în litri, pentru fiecare creştere cu o unitate a presiunii alveolare, exprimată în cm H_2O (ΔP). Deci, complianţa (C) = $\Delta V/\Delta P$. Complianţa plămînilor normali, combinată cu a toracelui, este de circa 0,2 litri pentru o presiune de 1 cm H_2O. Cu alte cuvinte, fiecare creştere a presiunii alveolare (sau scădere a presiunii interpleurale) cu 1 cm H_2O determină o creştere a volumului pulmonar cu circa 200 ml.

Plămînul izolat de torace, are o complianţă de circa două ori mai mare, din cauza structurilor elastice din cutia toracică. Deci, o parte din forţa musculară din timpul inspiraţiei este cheltuită pentru întinderea structurilor elastice atît ale plămînului, cît şi ale toracelui. Determinarea complianţei dă indicaţii asupra modificărilor elasticităţii pulmonare, aceasta fiind scăzută în fibroza şi congestia pulmonară şi crescută în emfizem. Presiunea intraalveolară poate fi măsurată cu ajutorul unui balon, introdus în esofag, care reproduce aproape exact valoarea presiunii interpleurale. Se înregistrează succesiv variaţia presiunii, după fiecare inspiraţie sau expiraţie de 50–100 ml aer, pînă la un volum egal cu valoarea aerului curent (fig. 290). Complianţa este mai mare cînd se măsoară în expiraţie. În fig. 290, linia punctată reprezintă complianţa medie.

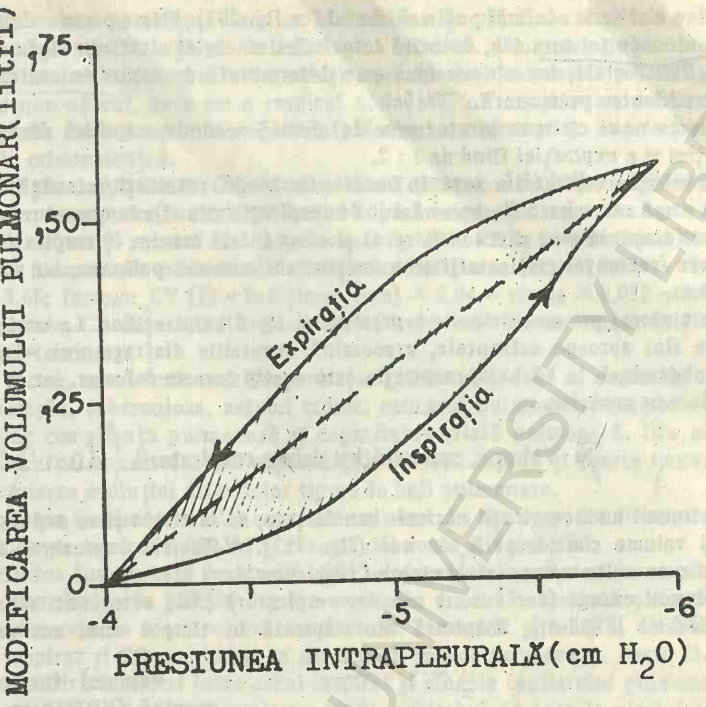


Fig. 290. Complianța pulmonară

Pneumografia reprezintă metoda de înregistrare a mișcărilor respiratorii cu ajutorul pneumografelor. Graficul obținut – **pneumograma** – este format dintr-o succesiune de unde, în care linia inspirului este oblică și bruscă, fără nici un accident, în timp ce expirul începe printr-o linie oblică (bc fig. 291) și se termină cu

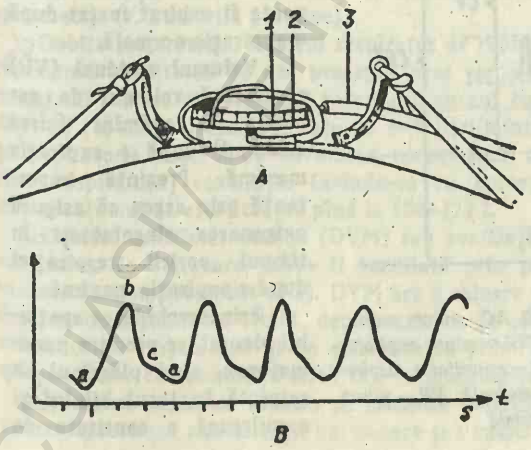


Fig. 291. Pneumograful (A) și pneumograma (B). 1 – capsula înscriitoare; 2 – sistem de pîrghii; 3 – tub legătură cu peniță înscriitoare. a–b – inspirație; b–c – prima fază a expirației; c–a – a doua fază a expirației (Din Baciu)

un platou mai mult sau mai puțin orizontal (ca fig. 291). Prima parte e determinată de revenirea cutiei toracice, datorită actualizării energiei elastice a ligamentelor și cartilagiilor costale, iar a doua fază este determinată de aspirația cutiei toracice prin elasticitatea pulmonară.

Durata unui ciclu respirator este de circa 3 secunde, raportul dintre durata inspirației și a expirației fiind de 1 : 2.

Frecvența respiratorie este în medie de 14–18 respirații/minut, prezentînd variații după sex, vîrstă (la nou-născut 46 respirații/minut), temperatura mediului ambiant (crește la cald și scade la rece) și efort (efort maxim 60 respirații/minut). Creșterea frecvenței respiratorii se numește **tahipnee** sau **polipnee**, iar scăderea – **bradipnee**.

Cu ajutorul pneumogramei s-a precizat și tipul respirațiilor. La copii, la care coastele sînt aproape orizontale, predomină excursiile diafragmului – **respirație de tip abdominal**, la bărbați, respirația este de **tip toracic inferior**, iar la femei – de **tip toracic superior**.

Volume, capacități și debite respiratorii (doar volumele)

În timpul unei respirații normale sau forțate, se introduc și se expulzează din plămîni volume considerabile de aer (fig. 292). Volumele reprezintă cantități de aer din anumite momente ale ciclului respirator.

Volumul curent (aer curent sau aer respirator) (AC) este cantitatea de aer (circa 500 ml la adult), inspirată sau expirată în timpul unui act respirator normal.

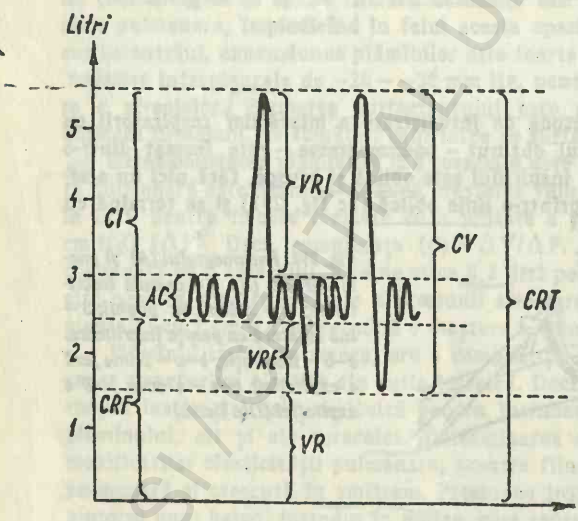


Fig. 292. Volume și capacități respiratorii. AC – volum curent; VRI – volum inspirator de rezervă; VRE – volum expirator de rezervă; CV – capacitatea vitală; CI – capacitatea inspiratorie; CRF – capacitatea funcțională reziduală; VR – volum rezidual; CPT – capacitatea pulmonară totală

Volumul inspirator de rezervă (VRI) este cantitatea suplimentară de aer (circa 3.000 ml), care poate fi inspirată forțat după o inspirație normală.

Volumul expirator de rezervă (VRE) este volumul de aer (circa 1.100 ml), ce poate fi expirat forțat după o expirație normală.

Volumul rezidual (VR) reprezintă volumul de aer rămas în plămîni (circa 1.200 ml) după o expirație maximă. Prezintă importanță prin aceea că asigură oxigenarea sîngelui și în timpul opririi respirației după o expirație maximă.

Prin deschiderea spațiului pleural, se produce **pneumotorax**, cînd plămînul se retractă în jurul hilului și expulzează o cantitate de

aer, denumit **volum de colaps**. Ceea ce mai rămîne în plămîni constituie volumul **minimal**. Ambele sînt fracţiuni ale volumului rezidual. Un ţesut pulmonar, care conţine aer minimal, pluteşte la suprafaţa apei (**proba docimaziei pozitivă**). Plămînul unui nou-născut, care nu a respirat niciodată, nu conţine aer minimal. În acest caz **proba docimaziei** este **negativă** (plămînul nu pluteşte). Aceste probe se utilizează în criminalistică.

Capacităţile respiratorii. Capacitatea vitală pulmonară (CV) reprezintă cantitatea de aer, care poate fi expirată forţat după o inspiraţie maximă. Are o valoare de circa 4.600 ml şi rezultă din însumarea AC, VRI, VRE. Se calculează teoretic cu ajutorul formulelor: bărbat: CV (în litri) = înălţimea (cm) × 0,052 – vîrsta × × 0,022 – 3,60; femeie: CV (l) = înălţimea (cm) × 0,04 – vîrsta × 0,018 – 2,68. În condiţii normale, CV determinată spirometric, trebuie să fie mai mare de 80% din CV calculată teoretic.

Orice factor, care diminuează capacitatea plămînului de a se expanda, reduce CV. De exemplu, tuberculoza, astmul cronic, cancerul pulmonar, bronşitele cronice etc. reduc complianţa pulmonară şi capacitatea vitală pulmonară. Din această cauză, măsurarea succesivă a CV reprezintă o metodă rapidă şi foarte importantă pentru aprecierea evoluţiei diferitelor tipuri de boli pulmonare.

Capacitatea inspiratorie (CI) cuprinde volumul de aer ce poate fi inspirat forţat. Are valoarea de circa 3.500 ml şi rezultă din suma AC şi a VRI.

Capacitatea funcţională reziduală (CRF) reprezintă cantitatea de aer de circa 2.300 ml, care rămîne în plămîn după o expiraţie maximă. Prezintă o importanţă deosebită, deoarece în acest volum, rezultat din suma VR şi a VRE, difuzează O_2 din aerul inspirat şi CO_2 schimbat la nivelul alveolelor pulmonare. Poate fi considerată ca un filtru interpus între aerul inspirat şi sîngele capilarelor pulmonare. În cazul în care CRF creşte (emfizem) sau scade, schimbul de gaze la nivelul alveolelor devine deficitar.

Capacitatea pulmonară totală (CPT), de circa 5.800 ml, cuprinde toate volumele menţionate, adică cantitatea de aer ce se găseşte în plămîni la sfîrşitul unei inspiraţii forţate.

La femei, toate volumele şi capacităţile sînt cu circa 20–25% mai reduse ca la bărbaţii de aceeaşi vîrstă.

Cu excepţia volumului rezidual, celelalte volume şi capacităţi se determină spirometric (v. Lucrările practice).

Debite respiratorii. Debitul respirator de repaus sau **minut-volumul respirator** reprezintă cantitatea de aer proaspăt care ventilează plămînii în decursul unui minut. El rezultă din produsul volumului curent cu frecvenţa respiratorie. În condiţii de repaus, valoarea lui este de 8–9 litri/minut. În timpul efortului frecvenţa respiratorie creşte la 30–40/minut, concomitent cu creşterea amplitudinii mişcărilor respiratorii, ventilaţia făcîndu-se cu aproape întreaga capacitate vitală. Minut-volumul de efort creşte pînă la 100–120 l.

Debitul ventilator maxim (DVM) sau **ventilaţia voluntară maximă** reprezintă cantitatea de aer, care poate fi ventilată prin plămîni în mod voluntar într-o unitate de timp (obişnuit 15 s). DVM are o valoare normală de 125–170 l/minut. El depinde de capacitatea vitală, de capacitatea de coordonare şi forţa musculară, de starea căilor respiratorii şi de elasticitatea plămînilor. Se determină cu ajutorul spirometrelor cu rezistenţă mică sau cu manometre diferenţiale (masca lui Pech).

Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) reprezintă un test important pentru aprecierea elasticităţii pulmonare şi a cutiei toracice, precum şi a permeabi-

litării bronhiilor. Determinarea se face prin înregistrarea în timp a unei expiraţii de maximă amplitudine şi rapiditate, efectuată după o inspiraţie profundă. Din volumul expirat, se calculează cantitatea de aer expirată în prima secundă. Se consideră normal un VEMS a cărui cantitate a fost eliminată în proporţie de peste 50% în prima jumătate de secundă. Raportat la capacitatea vitală (CV) (VEMS × 100/CV) trebuie ca valoarea sa să fie de peste 70–80%. Valoarea VEMS e redusă în astm.

Ventilaţia alveolară

Ventilaţia pulmonară vizează în ultimă instanţă primenirea aerului de la nivelul suprafeţei de schimb gazos între aerul pulmonar şi sînge. Suprafaţa de schimb gazos cuprinde alveolele, sacii alveolari, canalele alveolare şi bronhiolele respiratorii. Viteza, cu care aerul proaspăt ajunge în această arie de schimb, se numeşte **ventilaţia alveolară**. În inspiraţia liniştită, din cei 500 ml de aer introduşi în plămîni, circa 350 ml ajung la nivelul bronhiolei terminale, iar direct în alveole pătrunde o cantitate foarte redusă. Aerul din bronhiola terminală va ajunge în alveole prin difuzie. Restul de 150 ml de aer din volumul curent rămîne pe căile aeriene şi formează spaţiul mort. **Spaţiul mort anatomic** include spaţiul căilor aeriene, la nivelul cărora nu are loc schimbul de gaze. **Spaţiul mort fiziologic** cuprinde şi alveolele aerate, ce nu sînt irigate. La persoanele sănătoase spaţiul mort anatomic este egal cu cel fiziologic, deoarece toate alveolele sînt funcţionale.

Procentul de aer alveolar, care a fost primenit cu aer atmosferic, se numeşte **coeficient de ventilaţie**. O primenire completă a aerului alveolar se realizează după 10–12 mişcări respiratorii. Coeficientul de ventilaţie depinde de amplitudinea mişcărilor respiratorii şi în mai mică măsură de frecvenţa acestora. Creşterea frecvenţei peste o anumită limită va scădea coeficientul de ventilaţie, aerul inspirat realizînd o mişcare de pendulare în căile respiratorii, împiedicînd împrospătarea aerului alveolar.

Schimbul gazelor la nivelul alveolelor

Schimbul de gaze între aerul alveolar şi sîngele venos se face prin bariera alveolocapilară pe baza legilor fizice de difuzie. Factorii, care determină difuzia gazelor respiratorii prin aceste membrane, sînt: 1 – diferenţa presiunii parţiale a gazelor respiratorii de o parte şi alta a membranei alveolocapilare; 2 – permeabilitatea membranei; 3 – mărimea suprafeţei alveolare; 4 – viteza circulaţiei pulmonare; 5 – viteza reacţiilor chimice din sînge.

1. Presiunea parţială. Conform legii lui Dalton, presiunea parţială a unui gaz într-un amestec gazos este direct proporţională cu conţinutul său procentual, fiind egală cu presiunea pe care aceeaşi cantitate de gaz ar exercita-o asupra pereţilor recipientului, în cazul în care gazul respectiv s-ar găsi singur în recipient. Presiunea totală a unui amestec gazos este egală cu suma presiunilor parţiale a gazelor din amestec. De exemplu, presiunea parţială a O_2 (P_{O_2}), aflat în proporţie de 20,95% şi la o presiune barometrică de 760 mm Hg, va fi egală cu: $P_{O_2} = 20{,}95\ (760 - 20)/100 = 157$ mm Hg, în care 20 reprezintă presiunea vaporilor de apă în mm Hg. Presiunea vaporilor de apă la nivelul plămînilor este de 47 mm Hg, plămînii fiind saturaţi în vapori de apă. Presiunile parţiale ale gazelor

şi concentraţiile lor la presiunea barometrică de 760 mm Hg sînt indicate în tabelul 1.

Tabelul 1. Presiunile parţiale ale gazelor respiratorii

	O_2	CO_2	N_2[a]
Aer atmosferic			
Procente (uscat)	20,95	0,04	79,01
Presiunea mm Hg[b]	157	0,3	593
Aer alveolar			
Procente (uscat)	14,0	5,6	80,4
Presiunea mm Hg[b]	100	40	573

a — inclusiv gaze inerte, 0,93%
b — umiditatea absolută 10 mm Hg

Tabelul 2. Valori medii pentru sîngele venos şi arterial

	Arterial	Venos
O_2 mm Hg	93	40
CO_2 mm Hg	40	46
O_2 solvit volume %	0,3	0,1
Total O_2 volume %	19,8	15,2
Saturarea în O_2 a Hb %	97	75

Din tabelele prezentate se vede că P_{O_2} la nivelul alveolei (circa 100 mm Hg) este mai mare decît P_{O_2} în sîngele venos (40 mm Hg). Gradientul tensiunii O_2 dinspre aerul alveolar spre sîngele venos este de circa 60 mm Hg şi determină difuzarea rapidă a O_2 prin membrana alveolocapilară pînă la stabilirea unui echilibru în capilarele pulmonare. Circulaţia sîngelui în capilarele pulmonare durează circa 0,75 s, în timp ce pentru echilibrarea presiunilor parţiale a gazelor, este nevoie doar de 0,3 s. În efort intens viteza de circulaţie este aproape dublă.

Presiunea parţială a CO_2 (P_{CO_2}) în aerul alveolar este mai mică (40 mm H_2) decît în sîngele venos (46 mm Hg), din care cauză difuzia CO_2 se va produce în sens invers faţă de sensul O_2. Gradientul de difuzie este de numai circa 6 mm Hg. Totuşi, deoarece CO_2 are un coeficient de solubilitate de 20 ori mai mare comparativ cu O_2 şi o viteză de difuzie de peste 20 ori mai mare, această diferenţă este suficientă pentru a asigura un echilibru între sîngele arterial pulmonar şi aerul alveolar. De altfel, o diferenţă a presiunilor parţiale a CO_2 de numai 0,03 mm Hg ar fi suficientă pentru a asigura eliminarea excesului de CO_2, produs în perioada repausului.

2. Permeabilitatea membranei respiratorii. Membrana respiratorie, denumită şi membrana pulmonară, este reprezentată de totalitatea membranelor structurilor pulmonare, la nivelul cărora are loc schimbul de gaze. După cum rezultă din

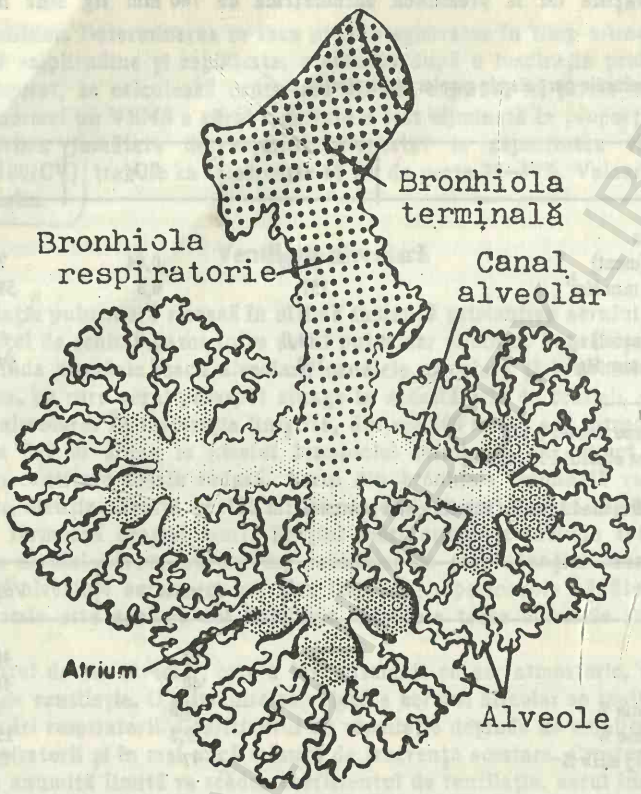


Fig. 293. Unitatea respiratorie

fig. 293, suprafaţa de schimb gazos e reprezentată prin bronhiolele respiratorii, canalele alveolare, sacii alveolari (atrium) şi alveolele pulmonare. Cei doi plămîni conţin circa 300 milioane de alveole, care realizează o suprafaţă de circa 160 m^2.

Fig. 294 indică ultrastructura membranei respiratorii. Se observă următoarele straturi: 1) un strat monomolecular de surfactant; 2) un strat foarte fin de licnid ce delimitează alveolele; 3) epiteliul alveolar format dintr-un strat foarte subţire de celule epiteliale; 4) un mic spaţiu interstiţial, ce conţine o cantitate minimă de ţesut conjunctiv; 5) membrana bazală a celulelor endoteliale capilare; 6) endoteliul capilar. Cu toate că numărul straturilor din membrana respiratorie este mare, grosimea ei totală în unele zone este de 0,2 mm şi nu depăşeşte 0,6 mm.

În cazuri patologice cînd grosimea membranei respiratorii devine mai mare (edem pulmonar, emfizem pulmonar), schimburile respiratorii sînt îngreuiate. Scăderea suprafeţei respiratorii cu 1/3–1/4 faţă de normal este resimţită şi în condiţii de repaus.

În condiţii de efort fizic capacitatea de difuzie a membranei respiratorii poate creşte pentru O_2 de 3 ori. **Capacitatea de difuzie** reprezintă volumul de gaz, difuzat prin membrană în fiecare minut, la o diferenţă a presiunii alveolocapilare de 1 mm Hg. Creşterea capacităţii de difuzie poate avea loc: 1) datorită deschiderii

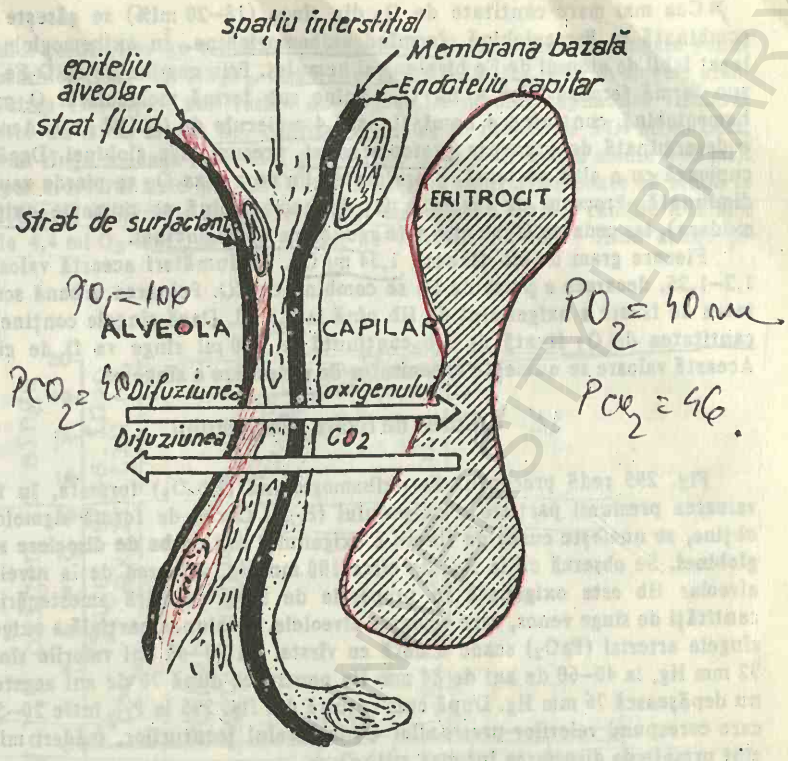


Fig. 294. Ultrastructura membranei respiratorii (Din Haulică)

capilarelor pulmonare, care s-au aflat în repaus, ceea ce va mări suprafața de schimb; 2) prin dilatarea capilarelor pulmonare și 3) întinderea membranelor alveolare, care va mări suprafața lor concomitent cu scăderea grosimii membranei prin care difuzează gazele. Deci, în timpul efortului, oxigenarea sîngelui este mărită nu numai pe seama creșterii ventilației alveolare, ci și prin capacitatea mărită a membranei respiratorii de a difuza O_2 în sînge.

Transportul oxigenului prin sînge

Oxigenul pătruns în sînge va fi transportat la țesuturi sub două forme: sub formă combinată cu hemoglobină (circa 97% = 19,8 ml%) și sub forma dizolvată în plasmă (circa 3% = 0,3 ml%).

Conform legii lui Henry cantitatea de gaz dizolvat într-un lichid este direct proporțională cu coeficientul de solubilitate Bunsen al gazului și cu presiunea lui parțială și invers proporțională cu temperatura. În sînge, la temperatura de 37°C și o presiune parțială a O_2 alveolar de 100 mm Hg, se dizolvă 0,3 ml% O_2. În sîngele venos, unde P_{O_2} este mai mică (circa 40 mm Hg), cantitatea de O_2 dizolvat este mai redusă (0,1–0,18 ml%).

Cea mai mare cantitate de O_2 din sînge (18–20 ml%) se găseşte sub formă combinată cu hemoglobină, formînd oxihemoglobina. În oxihemoglobină O_2 este legat labil de atomul de Fe bivalent al hemului. Prin combinare cu O_2Fe rămîne tot sub formă feroasă (Fe^{2+}), iar O_2 rămîne sub formă moleculară. O moleculă de hemoglobină, conţinînd 4 hemi, fixează 4 molecule de O_2 (Hb_4O_8). Această legare e determinată de prezenţa protoporfirinei, precum şi a globinei. Dacă hemul se cuplează cu o altă proteină, proprietatea Fe de a fixa O_2 se pierde sau este mult diminuată. Procesul de legare a O_2 de hemoglobină se numeşte **oxigenare** (nu oxidare), iar cedarea O_2 se numeşte reducerea hemoglobinei.

Fiecare gram de Hb fixează 1,34 ml O_2. La fumători această valoare este de 1,2–1,25, deoarece o parte de Fe se combină cu CO. Poluarea urbană scade capacitatea de fixare a oxigenului de Hb pînă la 1,3 ml. Dacă sîngele conţine 15 g Hb%, cantitatea de O_2 fixată de Hb conţinută în 100 ml sînge va fi de circa 20 ml. Această valoare se numeşte **capacitatea de oxigenare a sîngelui.**

Curba de fixare a oxigenului

Fig. 295 redă procentul de oxihemoglobină (Hb_4O_8) formată, în funcţie de valoarea presiunii parţiale a oxigenului (P_{O_2}). Curba de formă sigmoidă care se obţine, se numeşte curba de fixare a oxigenului sau **curba de disociere a oxihemoglobinei.** Se observă că la P_{O_2} de circa 100 mm Hg, valoarea de la nivelul aerului alveolar Hb este oxigenată în proporţie de 97%, datorită amestecării cu mici cantităţi de sînge venos, care ocoleşte alveolele. Presiunea parţială a oxigenului din sîngele arterial (PaO_2) scade o dată cu vîrsta. La 20–40 ani valorile sînt de circa 92 mm Hg, la 40–60 de ani de 84 mm Hg pentru ca după 70 de ani aceste valori să nu depăşească 76 mm Hg. După cum rezultă din fig. 295 la P_{O_2} între 20–50 mm Hg, care corespund valorilor presiunilor O_2 la nivelul ţesuturilor, scăderi mici ale P_{O_2} sînt urmate de disocierea intensă a Hb_4O_8.

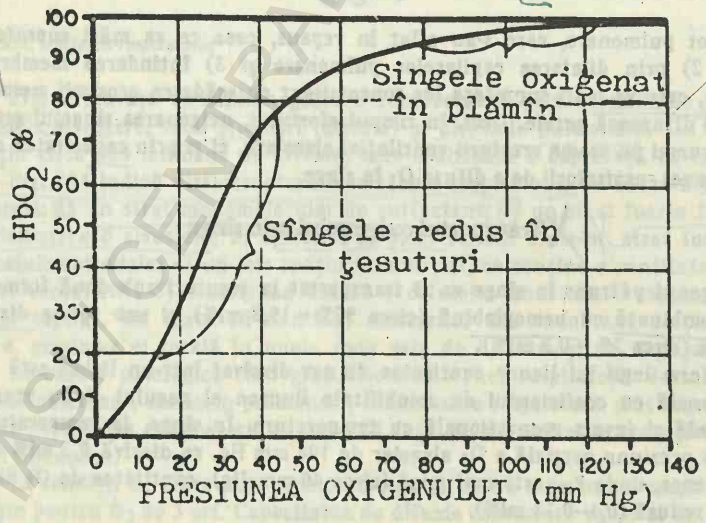


Fig. 295. Curba de disociere a oxihemoglobinei

La nivelul ţesuturilor nu toată cantitatea de Hb_4O_8 disociază. În sîngele venos normal există încă circa 75% Hb_4O_8. După cum rezultă din fig. 296, în sîngele arterial există circa 19,4 ml O_2 sub formă de Hb_4O_8. La nivelul capilarelor tisulare, unde P_{O_2} este de circa 40 mm Hg, cantitatea de O_2 se reduce la 14,4 ml%. Deci, fiecare 100 ml sînge cedează la nivelul ţesuturilor circa 5 ml O_2 (în medie 4–5 ml).

În timpul efortului fizic (fig. 296) PO_2 la nivelul ţesuturilor poate să scadă la 15 mm Hg, ceea ce determină o disociere mult mai mare a Hb_4O_8; rămîne numai o cantitate de 4,4 ml O_2 legat de Hb_4, restul de 15 ml% (19,4–4,4) fiind cedat ţesuturilor.

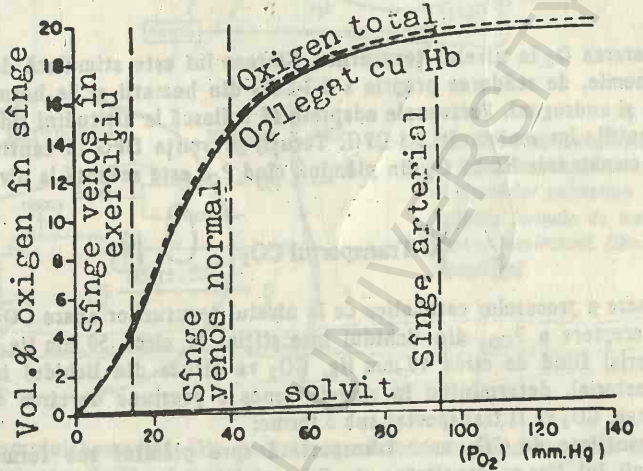


Fig. 296. Cantitatea de O_2 fixată sub formă de HbO_2 sau dizolvată în plasmă

Alături de scăderea PO_2 la nivelul ţesuturilor, care reprezintă factorul de bază al disocierii Hb_4O_8, disocierea ei este favorizată de scăderea pH-ului, datorită acumulării cataboliţilor acizi şi mai ales de creşterea concentraţiei CO_2. Efectul corelat al pH-P_{CO_2} asupra disocierii Hb_4O_8 se numeşte **efectul Bohr**.

Un indice adecvat în afinitatea Hb_4 pentru O_2, este P_{50}, care defineşte presiunea parţială a O_2 ce determină la rîndul său oxigenarea a 50% din Hb_4. La HbA (adultă) P_{50} este egal cu 26,5 mm Hg al P_{O_2}, iar la cea fetală este egal cu 16. Cu cît valoarea este mai mică, afinitatea Hb_4 pentru O_2 e mai mare. Prin efectul Bohr se reduce afinitatea Hb_4 pentru O_2, curba deplasîndu-se spre dreapta şi asigurînd o mai bună oxigenare a ţesuturilor. Efectul Bohr nu va acţiona la nivelul plămînului, datorită eliminării CO_2.

Alt factor, care deplasează curba de disociere a Hb_4O_8 spre dreapta, favorizînd aprovizionarea ţesuturilor cu oxigen, este creşterea temperaturii locale a organelor şi ţesuturilor în activitate. Efectul P_{CO_2} şi al pH-ului asupra disocierii Hb_4O_8, e indicat în fig. 297.

O componentă a hematiilor, care modifică afinitatea Hb_4 pentru O_2, este 2-3-difosfogliceratul (2-3-DPG). El deplasează curba de disociere spre dreapta, favo-

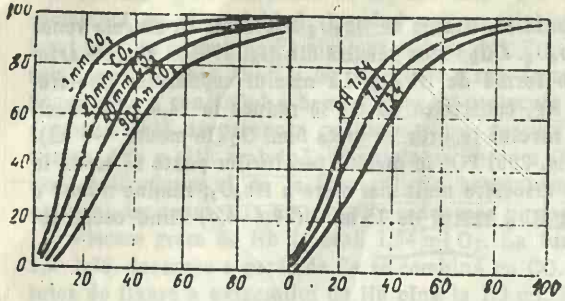


Fig. 297. Influenţa CO_2 şi a pH-ului asupra disocierii HbO_2

rizînd eliberarea O_2 la nivelul ţesuturilor. Sinteza lui este stimulată de alcaloză, hipoxie, anemie, de scăderea proprie a 2-3-DPG din hematii şi de hormonii tiroidieni, STH şi androgeni. Persoanele adaptate să trăiască la altitudini ridicate, conţin în hematiile lor mai mult 2-3-DPG. Totuşi, prezenţa DPG în cantitate mare, îngreuiază combinarea Hb cu O_2 din plămîni, cînd P_{O_2} este scăsută la nivelul alveolelor.

Transportul CO_2

Ca urmare a proceselor catabolice de la nivelul ţesuturilor apare CO_2, care determină o creştere a P_{CO_2} din lichidul interstiţial la circa 50 mm Hg. P_{CO_2} din sîngele arterial fiind de circa 40 mm Hg, CO_2 va difuza din lichidul interstiţial în sîngele arterial, determinînd în sîngele venos o presiune de circa 46 mm Hg. Ajuns în sînge, CO_2 va fi transportat sub 3 forme:

1) O cantitate de CO_2 este transportată spre plămîni sub **formă solvită.** Conform legii lui Henry cantitatea de CO_2 solvită în plasmă la P_{CO_2} egală cu 46 mm Hg, este egală cu 2,7 ml%. Sîngele arterial, datorită P_{CO_2} mai mici de 40 mm Hg, conţine numai 2,4 ml% CO_2 solvit. Deci, fiecare 100 ml de sînge realizează un transport net de 0,3 ml CO_2 sub formă solvită (fig. 298). Sub această formă se transportă circa 7% din CO_2.

2) CO_2 care difuzează în interiorul hematiei, a cărei membrană este permeabilă pentru acest gaz, este transformat rapid în H_2CO_3 sub acţiunea **carboanhidrazei,** enzimă care catalizează reacţia respectivă în dublu sens. H_2CO_3 disociază rapid în H^+ şi HCO_3^-. Ionii H^+ vor fi fixaţi de Hb, ce în urma reducerii (disocierii oxigenului) capătă un caracter mai puţin acid decît Hb_4O_8, iar HCO_3^- va reacţiona, pe de o parte cu K^+ intracelular eliberat de Hb_4O_8, iar cea mai mare parte (circa 70%) va difuza în plasmă unde se va combina cu Na^+, rezultat din disocierea NaCl. Compensarea sarcinilor electrice negative, determinată de ieşirea HCO_3^-, se realizează prin pătrunderea Cl^- din plasmă, care ajunge în hematie şi se combină cu K^+ eliberat de Hb_4O_8. În acest mod, hematiile din sîngele venos conţin un exces de ioni de Cl. Datorită acestei deplasări a ionilor de clor, în hematie la nivelul ţesuturilor şi în plasmă la nivelul plămînilor, fenomenul se numeşte **migraţia ionilor de clor sau fenomenul de membrană al lui Hamburger.** Sub formă de bicarbonaţi se transportă circa 80% din CO_2-ul corporal.

Formarea de HCO_3^- şi Cl^- în celulă este însoţită de o creştere a osmolarităţii hematiei. Ca urmare, pătrunde apa din plasmă în hematie, fapt ce determină

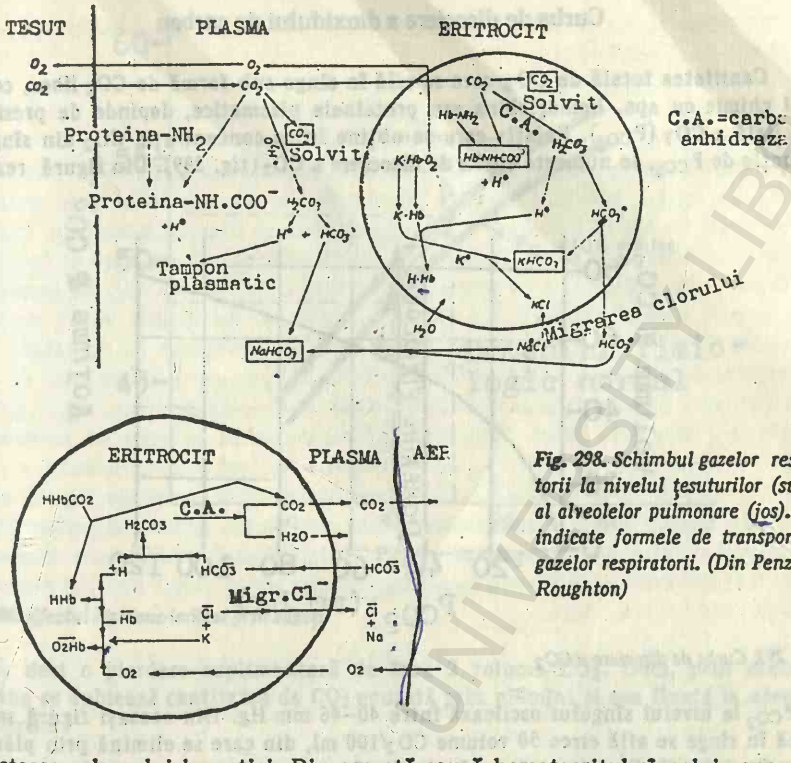


Fig. 298. Schimbul gazelor respiratorii la nivelul ţesuturilor (sus) şi al alveolelor pulmonare (jos). Sînt indicate formele de transport ale gazelor respiratorii. (Din Penzlin şi Roughton)

creşterea volumului hematiei. Din această cauză hematocritul sîngelui venos este cu circa 3% mai mare decît cel arterial.

3) O cantitate de circa 11% de CO_2 se fixează direct pe grupările aminice ale hemoglobinei formînd **compuşi carbaminici**, conform reacţiei: $Hb = NH_2 + CO_2 \longrightarrow Hb - NHCOO^- + H^+$. După cum se observă şi în fig. 298, o cantitate redusă de CO_2 reacţionează în modul acesta şi cu proteinele plasmatice.

La nivelul plămînului au loc procese inverse. Prin oxigenare, Hb se transformă în Hb_4O_8, un acid de 70 de ori mai puternic decît Hb redusă. Oxihemoglobina va respinge hidrogenul şi va fixa K^+ din KCl aflată în hematie, formînd **oxihemoglobinatul de K**. Ionul de Cl pătrunde în plasmă şi se combină cu Na, rezultat din disocierea $NaHCO_3$, iar H^+ din interiorul hematiei se combină cu HCO_3^- pătruns din plasmă, formînd H_2CO_3, care va fi descompus sub acţiunea carboanhidrazei în CO_2 şi H_2O. CO_2 va difuza prin membrana alveolară. La nivelul plămînilor este cedat cu precădere CO_2 dizolvat în plasmă şi cel fixat pe hematie sub formă carbaminică. În repaus, fiecare 100 ml sînge cedează la nivelul plămînilor 4–6 ml CO_2 (circa 200 ml/minut/greutatea corporală); în efort intens transportul creşte la 15 ml CO_2/100 ml sînge. Din aceste date rezultă că niciodată nu se elimină din sînge întreaga cantitate de CO_2, ci numai surplusul de CO_2 format la P_{CO_2} de 40 mm Hg. Volumul de CO_2, aflat permanent în sînge sub formă de bicarbonaţi, este numit **bicarbonat standard**, denumit în trecut rezerva alcalină. El se exprimă în volume CO_2% ml sînge şi are valori normale de 50–60 ml%. Împreună cu acidul carbonic din plasmă, contribuie la menţinerea constantă a pH-ului sangvin.

Curba de disociere a dioxidului de carbon

Cantitatea totală de CO_2 care se află în sînge sub formă de CO_2 liber, combinat chimic cu apa, hemoglobina sau proteinele plasmatice, depinde de presiunea parţială a CO_2 (P_{CO_2}). Relaţia care se obţine între concentraţia CO_2 din sînge în funcţie de P_{CO_2}, se numeşte **curba de disociere a CO_2** (fig. 299). Din figură rezultă

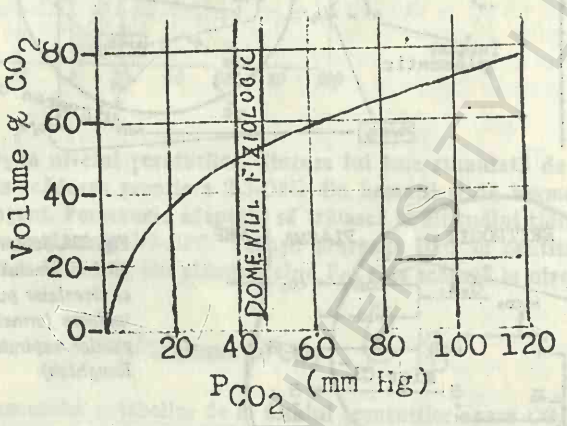


Fig. 299. Curba de disociere a CO_2

că P_{CO_2} la nivelul sîngelui oscilează între 40–46 mm Hg. Din aceeaşi figură rezultă că în sînge se află circa 50 volume CO_2/100 ml, din care se elimină prin plămîni circa 4 volume %. Cu alte cuvinte, în capilarele venoase concentraţia CO_2 urcă la 52 volume%, iar la nivelul plămînilor scade la 48 volume % ca urmare a oxigenării sîngelui.

Influenţa P_{O_2} asupra cantităţii de CO_2 din sînge. Efectul Haldane

Creşterea P_{O_2} micşorează cantitatea de CO_2 din sînge, fenomen denumit **efectul Haldane** (fig. 300). Acest efect are loc din următoarele cauze: 1) combinarea O_2 cu Hb_4 dă naştere unui acid mai puternic (Hb_4O_8), care diminuează afinitatea Hb_4 faţă de CO_2; 2) creşterea aciditătii Hb_4O_8 măreşte aciditatea plasmei şi a hematiilor, aciditate care va transforma o cantitate mai mare de bicarbonaţi în H_2CO_3, din care va rezulta CO_2, ce se elimină la nivelul alveolelor.

Fig. 300 redă 2 curbe de disociere a CO_2: 1) în prezenţa unei P_{O_2} = 40 mm Hg, cît este în sîngele venos şi 2) în prezenţa unei P_{O_2} egală cu 100 mm Hg, cît este în sîngele arterial. Punctul A arată că la valoarea P_{CO_2} de 46 mm Hg (presiunea CO_2 de la nivelul ţesuturilor) sîngele conţine 52 volume de CO_2%. La nivelul plămînilor, PCO_2 scade la 40 mm Hg, iar P_{O_2} creşte la 100 mm Hg. Dacă curba de disociere nu s-ar modifica, conţinutul de CO_2 din sînge ar scădea de la 52 la 50 volume %, adică s-ar ceda în total 2 volume CO_2%. Totuşi, creşterea P_{O_2} la nivelul plămînilor coboară curba de disociere a CO_2 la nivelul liniei de jos, din care se vede că în punctul B, corespunzător P_{CO_2} de 40 mm Hg, sîngele conţine numai 48 volume

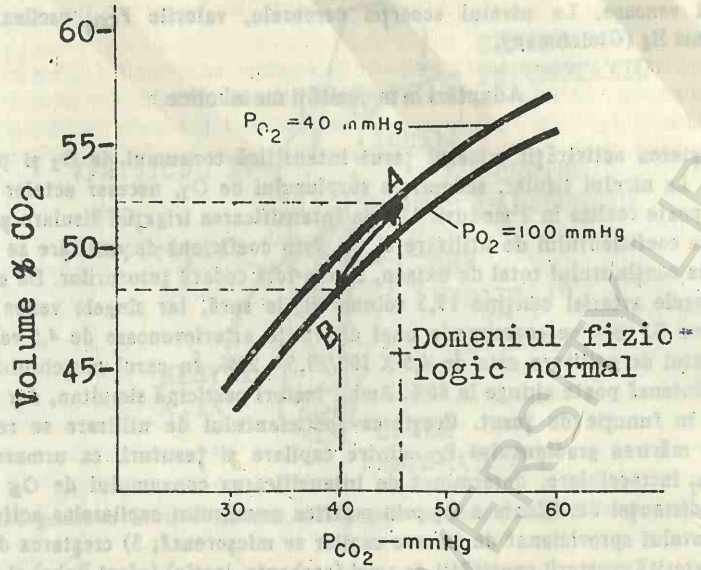


Fig. 300. Efectul Haldane indicat prin săgeţi

CO_2%, deci o pierdere suplimentară de încă 2 volume CO_2. Deci, prin efectul Haldane se dublează cantitatea de CO_2 epurată prin plămîni şi cea fixată la nivelul ţesuturilor.

Presiunile parţiale ale gazelor în ţesuturi

Presiunea oxigenului. În ţesuturi, O_2 pătrunde prin difuzie şi este consumat la nivelul celular. Nivelul P_{O_2} la nivelul ţesutului, este determinat de echilibrul dintre difuzia (aprovizionarea) O_2 şi gradul lui de utilizare. Gradul de aprovizionare cu oxigen e influenţat de următorii factori: P_{O_2} din sîngele arterial şi capacitatea de oxigenare a sîngelui; circulaţia sangvină; distanţa de la capilare; distanţa dintre capilare; distanţa de-a lungul capilarului; raza capilarului; rata de difuzie a O_2 în ţesuturi.

În condiţii normale, gradul de utilizare a O_2 depinde de necesarul energetic al ţesutului; acesta din urmă variază o dată cu activitatea ţesutului şi, de regulă, nu este limitat de disponibilitatea O_2 cu excepţia cazului cînd P_{O_2} este redusă la nivel foarte scăzut.

Datele referitoare la valorile P_{O_2} din ţesuturi sînt diferite. După Gleichman (1962), la nivelul scoarţei cerebrale P_{O_2} oscilează între 25—42 mm Hg la animale cu o ventilaţie pulmonară normală. Van den Brenk (1964) raportează următoarele valori pentru ţesuturi de şobolan: cortex cerebral — 34 mm Hg; ficat — 13; rinichi — 17; splina — 17 mm Hg.

Presiunea CO_2. Între celulele din ţesuturi şi sîngele capilar există un gradient de difuzie a P_{CO_2}. Gleichman şi col. (1962) au raportat că P_{CO_2} medie la nivelul ţesuturilor este numai cu 0,7 mm Hg mai mare, decît P_{CO_2} medie din capilarele arte-

riale şi venoase. La nivelul scoarţei cerebrale, valorile P_{CO_2} oscilează între 31–58 mm Hg (Gleichman).

Adaptări la necesităţi metabolice

Creşterea activităţii oricărui ţesut intensifică consumul de O_2 şi producţia de CO_2. La nivelul tisular, acoperirea surplusului de O_2, necesar actelor metabolice, se poate realiza în 2 moduri: 1) prin intensificarea irigaţiei tisulare şi 2) prin creşterea coeficientului de utilizare al O_2. Prin coeficient de utilizare se înţelege proporţia conţinutului total de oxigen, care a fost cedată ţesuturilor. De exemplu, dacă sîngele arterial conţine 19,5 volume O_2 la sută, iar sîngele venos conţine 15 volume %, ceea ce corespunde unei diferenţe arteriovenoase de 4,5 volume %, coeficientul de utilizare este de 4,5 X 100/19,5 = 23%. În cazul muşchiului cu activitate intensă poate ajunge la 80%. Ambii factori participă simultan, dar în grade diferite în funcţie de ţesut. Creşterea coeficientului de utilizare se realizează prin: 1) mărirea gradientului P_{O_2} dintre capilare şi ţesuturi, ca urmare a scăderii P_{O_2} intracelulare, determinat de intensificarea consumului de O_2; 2) micşorarea distanţei de difuzie a O_2 prin mărirea numărului capilarelor active, încît raza ţesutului aprovizionat de fiecare capilar se micşorează; 3) creşterea disocierii Hb_4O_8 datorită creşterii cantităţii de acizi (carbonic, lactic) (efect Bohr) şi datorită creşterii temperaturii locale.

REGLAREA RESPIRAŢIEI

Respiraţia pulmonară este o funcţie ritmică, cum este şi activitatea cardiacă. Deosebirea esenţială constă în aceea că, în timp ce ritmicitatea cardiacă este asigurată de un mecanism local autoexcitabil, controlat de un mecanism complex neurohormonal de reglare, ritmicitatea mişcărilor respiratorii este dependentă de activitatea permanentă a unor centri nervoşi bulbopontini. Centrii respiratori sînt supuşi la rîndul lor unui control exercitat atît pe cale umorală, cît şi prin multiple circuite de retroacţiune, de la nivelul receptorilor periferici şi din structurile nervoase supraadiacente.

Centrii respiratori

„Centrul respirator" este compus din cîteva grupe de neuroni, localizaţi bilateral la nivelul bulbului şi a punţii (fig. 301). Se împarte în trei colecţii majore de neuroni: 1) un **grup respirator dorsal** (GRD), localizat în porţiunea dorsală a bulbului, care determină inspiraţia; 2) un **grup respirator ventral** (GRV), localizat în porţiunea ventrolaterală a bulbului, care poate determina atît expiraţia, cît şi inspiraţia, în funcţie de felul neuronilor care au fost excitaţi şi 3) un **centru pneumotaxic**, localizat dorsal în porţiunea superioară a punţii, care controlează frecvenţa şi tipul respiraţiei. Grupul respirator dorsal îndeplineşte rolul fundamental în controlul respiraţiei.

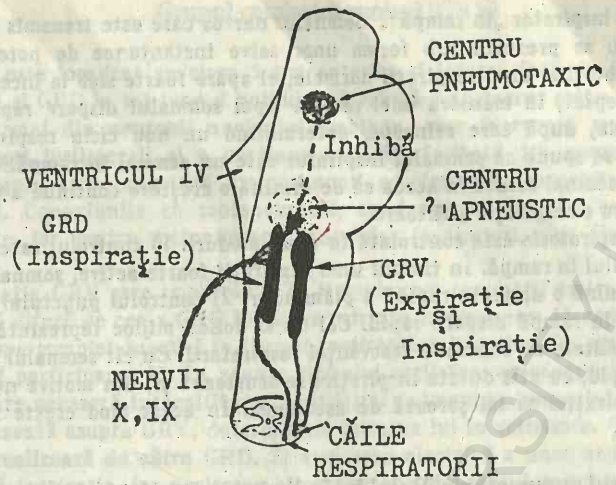


Fig. 301. Organizarea centrului respirator. GRD — grup respirator dorsal; GRV — grup respirator ventral

Grupul respirator dorsal (GRD)

GRD de neuroni se întinde pe aproape toată lungimea bulbului. De fapt toți neuronii GRD sînt **localizați în interiorul nucleului tractului solitar și în substanța reticulată adiacentă.** Nucleul tractului solitar constituie, de asemenea, nucleul senzitiv al nervilor IX și X, prin intermediul cărora are loc transmiterea semnalelor senzitive în centrul respirator de la chemoreceptori, baroreceptori și cîteva tipuri diferite de receptori din plămîni. Toate aceste semnale nervoase din ariile receptoare periferice intervin în controlul respirației.

Excitarea neuronilor din GRD determină numai inspirație, prin excitarea motoneuronilor spinali contralaterali, care dau naștere nervului frenic. Reamintim că actul respirator normal, în condiții de repaus, este cauzat aproape în întregime de contracția mușchilor inspiratori, expirația fiind determinată pasiv, ca un recul al elasticității toracelui și a plămînilor, care au fost destinși.

Ritmul respirator de bază este generat în GRD de neuroni. Chiar și în cazul în care toți nervii periferici ce pătrund în bulb, au fost secționați, iar bulbul a fost separat de restul SNC printr-o secțiune practicată deasupra și dedesubtul bulbului, deci, se produce o **dezaferentare** a bulbului, acest grup de neuroni emite salve de impulsuri inspiratorii, cu ritmul caracteristic respirației. Cauza acestor excitări ritmice nu este cunoscută. La animalele inferioare au fost descoperite circuite neuronale, la care activitatea unui grup de neuroni excită un al doilea grup de neuroni, care la rîndul lor inhibă activitatea primului grup. Apoi, după o perioadă de timp, mecanismul se repetă, continuîndu-se tot restul vieții. În cadrul acestor grupe neuronale, care se excită succesiv, nu intră neuronii expiratori, deoarece, în respirații obișnuite, ei nu se excită. Majoritatea fiziologilor consideră că și la alte grupe de animale există o rețea similară cu cea descrisă anterior, localizată la nivelul bulbului, care include nu numai GRD de neuroni, ci și ariile bulbare adiacente.

Semnalul inspirator „în rampă". Semnalul nervos care este transmis mușchilor inspiratori, nu se prezintă sub forma unor salve instantanee de potențiale de acțiune. În condițiile unei respirații normale, el apare foarte slab la început, după care crește treptat, în maniera unei rampe. Apoi semnalul dispare rapid pentru circa 3 secunde, după care reîncepe, determinînd un nou ciclu respirator. Din această cauză se spune că semnalul inspirator este un **semnal în rampă.** Avantajul acestui tip de semnal constă în aceea că determină o creștere continuă a volumului pulmonar, și nu o respirație gîfîitoare.

Rampa inspiratorie este controlată în două moduri: 1) controlul ratei de creștere a semnalului în rampă. În timpul unei respirații foarte active, semnalul crește rapid, determinînd o umplere rapidă a plămînilor; 2) controlul punctului limită la care semnalul în rampă dispare rapid. Cel de al doilea mijloc reprezintă cea mai frecventă modalitate de control a frecvenței respiratorii. Cu cît semnalul în rampă dispare mai rapid, cu atît durata inspirației se scurtează și, din motive necunoscute, durata expirației se micșorează de asemenea. În acest mod crește frecvența respiratorie.

Centrul pneumotaxic. Rolul lui în limitarea duratei inspirației și creșterea frecvenței respiratorii

Centrul pneumotaxic, localizat dorsal în **nucleul parabrahial** din regiunea rostrală a punții, transmite semnale inhibitorii spre centrul respirator. Efectul primar al acestui centru constă în **limitarea duratei rampei inspiratorii.** Atunci cînd semnalul pneumotaxic este puternic, inspirația poate dura numai circa 0,5 s (în loc de 1 secundă), iar în cazul cînd semnalul devine slab, rampa inspiratorie poate continua să crească pentru circa 5–10 s, determinînd o umplere excesivă a plămînilor cu aer.

Deși funcția principală a centrului pneumotaxic constă în limitarea duratei inspirației, el poate afecta și frecvența respiratorie, deoarece diminuînd durata inspirației, se scurtează durata unui ciclu respirator. Un semnal puternic al centrului pneumotaxic poate crește frecvența respiratorie la 30–40 respirații pe minut, în timp ce un semnal pneumotaxic slab poate reduce rata respiratorie la doar cîteva respirații pe minut.

Limitarea respirației prin semnalele distensiei pulmonare. Reflexul Hering–Breuer

Tensioreceptorii (mecanoreceptorii), localizați în mușchii netezi ai căilor respiratorii, transmit semnale nervoase prin intermediul nervului vag la GRD atunci cînd plămînii devin supratensionați (fig. 301). Se pare că semnalele vagale ajung simultan și la centrul pneumotaxic, intensificîndu-i activitatea. Ca urmare, durata inspirației diminuează. Deci, atunci cînd plămînii devin prea tensionați, tensioreceptorii activează un semnal feedback, care întrerupe rampa inspiratorie, limitînd continuarea respirației. Acest fenomen se numește **reflexul Hering–Breuer de distensie.** Reflexul mărește frecvența respiratorie prin reducerea duratei inspirației. Totuși, la om, reflexul Hering–Breuer nu este activat pînă cînd volumul inspirator nu depășește 1,5 litri. Astfel, reflexul ne apare mai cu seamă ca un mecanism de protecție a plămînilor, de evitare a supradistensiei lor, și nu ca o componentă importantă a controlului normal al ventilației.

Grupul respirator ventral (GRV)

GRV este localizat cu circa 5 mm anterior şi lateral faţă de GRD. GRV se întinde ca şi GRD în tot lungul bulbului. Prezintă 2 sectoare: **sectorul (porţiunea) cranial** format din **neuronii nucleului ambiguu**, care **inervează muşchii inspiratori accesori** ipsilaterali şi o **porţiune caudală**, formată din **neuronii nucleului retroambiguu**, care inervează motoneuronii ce deservesc **muşchii inspiratori şi expiratori.** Conexiunile cu motoneuronii, ce deservesc muşchii expiratori, sînt încrucişate, iar pentru motoneuronii muşchilor inspiratori, sînt directe şi încrucişate.

Inervaţia GRV este importantă în timpul unei respiraţii mai active. Funcţia ariei GRV diferă de cea a GRD în cîteva privinţe importante: 1) neuronii GRV rămîn aproape complet **inactivi în timpul respiraţiilor liniştite.** De asemenea, nu s-a evidenţiat participarea lor în geneza ritmului oscilator, ce controlează respiraţia. 2) cînd este necesară intensificarea ventilaţiei pulmonare, semnalul respirator din GRD difuzează asupra GRV, determinînd intrarea lui în activitate. Deci, **excitarea GRV se realizează de către GRD.** 3) excitarea electrică a unor neuroni din GRV determină inspiraţia, iar excitarea altor neuroni din cadrul acestui grup determină expiraţia. Deci, neuronii GRV contribuie atît la inspiraţie, cît şi la expiraţie. Totuşi, ei prezintă o **importanţă deosebită în cazul expiraţiilor forţate**, care devin acte respiratorii active.

Centrul apneustic

În zona caudală a punţii se află centrul apneustic (fig. 301), care exercită un efect stimulator tonic asupra centrului inspirator. Totuşi, funcţia lui poate fi demonstrată numai în cazul în care au fost secţionaţi nervii vagi şi conexiunile dintre centrul pneumotaxic şi centrii respiratori. Semnalele transmise prin nervul X şi cele provenite de la centrul pneumotaxic, inhibă activitatea centrului apneustic. În urma secţionării nervilor vagi şi a legăturilor cu centrul pneumotaxic, centrul apneustic transmite semnale spre neuronii GRD, împiedicînd întreruperea semnalului rampei inspiratorii. Ca urmare, rampa inspiratorie continuă să acţioneze pentru circa 10–20 secunde, determinînd umplerea plămînilor pînă aproape de capacitatea lor maximă, după care urmează o expiraţie scurtă – **respiraţie apneustică.**

Funcţia centrului apneustic constă în furnizarea unor impulsuri inspiratorii suplimentare, care în mod normal sînt anulate prin intervenţia centrului pneumotaxic şi a semnalelor transmise de la tensioreceptorii pulmonari prin nervii vagi.

Controlul global al activităţii centrului respirator

Am discutat mai sus mecanismele de bază care cauzează inspiraţia şi expiraţia. În condiţiile unui efort muscular, rata de utilizare a O_2 şi de formare a CO_2 poate creşte de 20 de ori, ceea ce necesită o intensificare adecvată a ventilaţiei pulmonare. Aceasta se realizează prin două mecanisme de control: 1) excitarea prin mecanism feedback a centrului respirator de către constituenţii chimici ai sîngelui, în special concentraţia CO_2, a ionilor de hidrogen şi a oxigenului (**controlul umoral al respiraţiei**); 2) prin semnale excitatorii venite din alte părţi ale sistemu-

lui nervos periferic şi central (controlul nervos al respiraţiei). Astfel de semnale prezintă o importanţă deosebită în timpul efortului muscular.

Receptorii şi căile aferente

Activitatea centrilor respiratori este influenţată şi reglată în afară de interrelaţiile intercentrale şi de o serie de semnale nervoase, provenite de la diferiţi receptori, precum şi de variate influenţe umorale, care acţionează asupra receptorilor specifici. Căile de conducere de la diferiţi receptori sînt directe sau reprezintă colaterale ale căilor specifice.

Mecanoreceptorii pulmonari

Am prezentat anterior reflexul Hering–Breuer, declanşat de distensia pulmonară, urmat de excitarea tensioreceptorilor, care provoacă inhibarea centrului inspirator.

La animale şi la om s-a descris şi un reflex Hering–Breuer inversat, cauzat de colaborarea plămînilor, şi care stimulează respiraţia, dar care, probabil, este mai puţin important fiziologic decît cel de distensie (inhibitor al inspiraţiei). Receptorii de deflaţie răspund mai bine la congestia sau embolia pulmonară, provocînd o intensificare a respiraţiei, dar de amplitudine mai redusă. Receptorii care declanşează acest reflex se numesc receptorii J, datorită poziţiei lor juxtacapilare. Aceste reflexe alternante s-ar desfăşura conform principiului, după care fiecare act al ventilaţiei determină în centrul respirator o mişcare contrarie (inspiraţia determină expiraţia şi invers), în mod reflex, pe baza inervaţiei reciproce.

Chemoreceptorii

Chemoreceptorii fac parte dintr-un mecanism de o importanţă deosebită în reglarea ventilaţiei. În afara buclei rapide, pur nervoasă, interpusă între mecanoreceptorii pulmonari şi centrul respirator, există şi o buclă neuroumorală, interpusă între chemoreceptori şi centrul respirator, avînd ca excitanţi anumite modificări fizico-chimice ale sîngelui şi un timp de reacţie mai crescut. Circuitul neuronal furnizează centrului respirator semnale aferente de cea mai mare importanţă pentru reglarea respiraţiei, iar întreruperea acestei bucle determină tulburări respiratorii şi chiar apnee.

Există chemoreceptori centrali şi periferici.

Aria chemosenzitivă centrală (fig. 302) este localizată pe faţa anterioară a bulbului, în apropierea rădăcinilor nervilor IX, X şi XI, ocupînd o suprafaţă de 5–6 mm^2 şi o profunzime de 200–400 mm de la suprafaţă. Această arie este foarte sensibilă la modificarea concentraţiei H^+ din lichidul cefalorahidian şi lichidul interstiţial cerebral, care depinde de concentraţia CO_2, denumit şi hormon respirator. Dioxidul de carbon poate străbate cu uşurinţă bariera hematoencefalică, în timp ce H^+ şi CO_3H^- o străbat mai lent. Din această cauză se presupune că CO_2 intră rapid în creier şi se hidratează imediat, rezultînd H_2CO_3, care disociază în HCO_3^- şi H^+. Ionii de hidrogen rezultaţi ar constitui excitantul specific al neuronilor chemosenzitivi centrali, care determină excitarea neuronilor inspiratori (fig. 302).

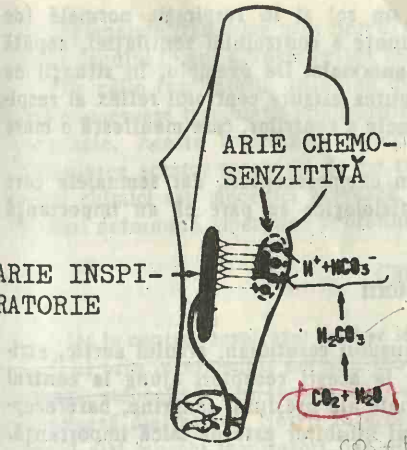


Fig. 302. Influența CO_2 asupra ariei chemosensibile centrale (Guyton)

Fig. 303. Localizarea corpusculilor carotidieni și aortici. Există 2 sau mai mulți corpusculi aortici (Ganong)

Chemoreceptorii periferici sînt reprezentați prin **corpusculii carotidieni și corpusculii arcului aortic** (fig. 303). Aceste formațiuni sînt foarte bogat irigate, avînd cel mai ridicat debit circulator pe unitate de greutate (de 37 ori mai mare, comparativ cu creierul). Aceste formațiuni sînt **excitate cu precădere de scăderea presiunii parțiale a O_2** din sîngele arterial (Pa_{O_2}) și în mai mică măsură de creșterea Pa_{CO_2} și a ionilor de H^+, ultimii doi factori acționînd cu precădere asupra chemoreceptorilor centrali. Se pare că **excitarea chemoreceptorilor periferici se realizează ca urmare a scăderii cantității de oxigen dizolvat** în plasmă și nu a O_2 legat de Hb, deoarece în anemie sau în intoxicații cu CO, ei nu se excită, deși cantitatea de O_2 legat de Hb este mult scăzută, dar în aceste situații fracțiunea solvită a oxigenului, care vine în contact cu receptorii, nu se modifică. **Receptorul se pare că este reprezentat prin terminațiile nervoase nemielinizate** ale nervului IX din zona corpusculului carotidian și ale nervului X de la corpusculii carotidieni. Stimularea locală a corpusculilor carotidieni determină creșterea frecvenței, profunzimii respirației și a debitului respirator.

Chemoreceptorii periferici, deşi deţin un rol şi în respiraţia normală (de repaus), asigurînd o ajustare rapidă şi de fineţe a controlului ventilaţiei, capătă o importanţă mult mai mare în condiţiile anormale. De exemplu, în situaţii de hipoxie acută chemoreceptorii periferici ar putea asigura controlul reflex al respiraţiei chiar în absenţa stimulării chimice directe a centrilor, care manifestă o mare vulnerabilitate la hipoxie.

Vasele coronariene şi pulmonare conţin chemoreceptori, dar semnalele care pleacă de la aceşti receptori în condiţii fiziologice se pare că au importanţă redusă.

Baroreceptorii

Baroreceptorii sînt situaţi la nivelul sinusului carotidian, arcului aortic, atriilor şi ventriculelor. Aferenţele pornite de la aceşti receptori ajung la centrul respirator şi cardiovasomotor. La valori normale ale presiunii sangvine, baroreceptorii produc inhibiţia ventilaţiei, însă efectul inhibitor este de mică importanţă. Scăderea presiunii sangvine determină polipnee. Se pare că hiperventilaţia care apare după hemoragii abundente, nu este declanşată de baroreceptori, ci de chemoreceptori, excitaţi de acidoză şi hipoxie. Activitatea neuronilor inspiratori afectează presiunea sangvină şi frecvenţa cardiacă, dar activitatea centrilor cardio- şi vasomotori bulbari, se pare că are un efect minor asupra respiraţiei.

Proprioceptorii

Proprioceptorii din muşchi, tendoane şi capsule articulare (inclusiv din musculatura respiratorie, mai ales muşchii intercostali fiind bogaţi în fusuri neuromusculare, receptori tendinoşi şi corpusculii Pacini), pot stimula indirect centrul respirator, mai evident în timpul mişcărilor. Într-adevăr, s-a constatat că mişcările pasive, care nu sînt însoţite de creşteri ale Pa_{CO_2}, sau active ale articulaţiilor, intensifică respiraţia. Impulsurile plecate de la proprioceptori determină pe cale reflexă hiperpneea, prezentă în timpul eforturilor fizice.

Termoreceptorii

Termoreceptorii pot influenţa ventilaţia pulmonară. Aplicarea unor excitanţi reci la nivelul pielii (duş rece) determină modificarea ventilaţiei pînă la oprirea ei. În cazul aplicării unui duş cald respiraţia se intensifică.

Alte aferenţe

Tracţiunea limbii este cunoscută ca o manevră de stimulare a reflexului respirator.

Senzaţiile vizuale, auditive, tactile foarte intense şi de scurtă durată, ca şi cele dureroase, pot intensifica respiraţia. Stimularea algică puternică şi bruscă determină oprirea respiraţiei. Stimularea mecanică a mucoasei nazale, a epifaringelui, laringelui, traheei, mirosirea amoniacului, înghiţirea unor substanţe iritante (whisky etc.) determină excitarea neuronilor inspiratori, urmată de intensificarea ventilaţiei, sau declanşarea tusei şi a strănutului, ca reflexe de apărare şi care nu sînt altceva decît nişte respiraţii modificate.

Semnalele transmise prin nervul trigemen sînt inhibitorii. De exemplu, cufundarea capului în apă opreşte reflex respiraţia.

Pe căile respiratorii, începînd cu traheea pînă la bronhiolele respiratorii, se află numeroase terminaţii mielinizate vagale, care se ramifică sub şi între celulele epiteliale. Aceste terminaţii funcţionează ca **receptori iritanţi (receptori I).** Stimularea acestor receptori de pe trahee şi bronhiile extrapulmonare prin excitanţi chimici sau mecanici **provoacă tusea.** Stimularea acestor receptori intrapulmonari determină hiperpnee şi bronhoconstricţie.

Căile aferente

De la centrul respirator bulbar impulsurile motoare nu pleacă direct spre efectori, ci prin intermediul nervilor motori spinali, care deservesc musculatura respiratorie respectivă. Din segmentele cervicale (C_3–C_4) ia naştere nervul frenic, care inervează diafragmul. Nervii intercostali provin din segmentele T_1–T_7, care inervează alţi muşchi inspiratori, iar din segmentele T_7–T_{12} provin nervii musculaturii abdominale, care intervine în expiraţii forţate. Toţi nervii enumeraţi mai sus sînt nervi care aparţin sistemului nervos somatic.

Reglarea comportamentală şi voluntară a respiraţiei

Respiraţia se află permanent nu numai sub influenţa centrilor respiratori bulbo-pontini, ci şi a altor formaţiuni nervoase supraetajate, care, acţionînd, direct sau prin intermediul centrilor controlului voluntar, asupra motoneuronilor spinali, integrează funcţia respiratorie în cadrul diverselor activităţi comportamentale complexe, realizînd un mecanism de reglare supraadăugat celui al necesităţilor metabolice.

Legăturile dintre **hipotalamus** şi centrii respiratori bulbo-pontini stau la baza **integrării** funcţiei respiratorii în diverse **activităţi vegetative,** ca de exemplu în cadrul proceselor de **termoreglare.** Multe animale inferioare au capacitatea de termoliză diminuată, deoarece suprafaţa corpului le este acoperită cu blană, fapt ce diminuează termoliza prin iradiere; iar tegumentul nu este prevăzut cu glande sudoripare şi diminuează termoliza prin evaporare. Ca o compensaţie apare **polipneea termică** ca mijloc al termolizei. Centrul polipneei termice (panting center) este strîns legat de centrul pneumotaxic, iar intrarea lui în activitate este declanşată de semnalele transmise de la centrul termolitic hipotalamic.

Sistemul limbic, implicat în special în stările afectiv-emoţionale, influenţează de asemenea activitatea respiratorie în diverse stări comportamentale. De exemplu, **frica** intensifică de regulă ventilaţia, iar emoţia de **groază** şi **atenţie încordată** provoacă oprirea respiraţiei. Relaţia dintre modificările patternului (modelului) respirator şi anumite tipuri de emoţii sînt utilizate în **diagnosticul unor stări afective** (de exemplu, cînd o persoană minte, spirograma devine neregulată sau apar suspine intermitente şi uneori chiar dispnee).

Anumite **arii corticale** exercită, de asemenea, influenţe activatoare sau inhibitoare asupra respiraţiei. Posibilitatea modificării respiraţiei în mod conştient, voluntar (însă pe perioade scurte de timp – hiperpneea şi apneea voluntară), constituie argumente în favoarea reglării corticale a respiraţiei.

Influenţarea patternului respirator în mod voluntar, deţine o importanţă fundamentală în realizarea anumitor activităţi specific umane, cum sînt vorbitul,

cîntatul vocal şi cu instrumente muzicale de suflat. În aceste condiţii respiraţia nu mai este controlată de centrii respiratori bulbo-pontini, ci de scoarţa cerebrală, care prin intermediul căilor piramidale acţionează direct asupra motoneuronilor medulari ce controlează muşchii respiratori, ocolind centrii bulbo-pontini.

Reglarea tonusului muşchilor arborelui bronşic

Traheea şi bronhiile extralobulare sînt prevăzute cu inele cartilaginoase şi relativ puţine fibre musculare netede. Ele sînt căptuşite cu un epiteliu ciliat şi conţin glande mucoase şi seroase. Aceste inele cartilaginoase, cilii şi glandele dispar din epiteliul bronhiolelor, dar conţin un strat muscular neted, care este cel mai bine dezvoltat la nivelul bronhiolelor terminale. Muşchii netezi prezintă o bogată inervaţie vegetativă simpatică şi parasimpatică.

Fibrele **parasimpatice colinergice** determină **bronhoconstricţia** prin receptorii muscarinici. Stimularea receptorilor senzitivi de pe traseul arborelui bronşic, de către substanţe iritante şi chimicale, cum ar fi dioxidul de sulf, determină pe cale reflexă bronhoconstricţia, mediată de căile colinergice. De asemenea, muşchii bronşici protejează bronhiile în timpul tusei.

Pereţii bronhiolelor prezintă şi **receptori beta$_2$-adrenergici**, dar care se pare că nu sînt inervaţi. Se pare că ei reacţionează la adrenalina medulosuprarenaliană, **determinînd bronhodilataţie.**

Unele terminaţii nervoase nu conţin acetilcolină sau noradrenalină, dar determină **bronhodilataţie prin** intermediul **VIP.**

Leucotrienele, histamina, serotonina, unele prostaglandine pot determina bronhoconstricţia. Adrenalina şi noradrenalina circulantă, acţionînd asupra receptorilor beta-adrenergici, produc bronhodilataţie şi inhibă secreţia substanţelor bronhoconstrictoare de la nivelul mastocitelor, cum sînt histamina, prostaglandinele şi leucotrienele.

Tonusul muşchilor bronşici au un ritm circadian, avînd o contracţie maximă la ora 6 A. M. şi dilataţie maximă la 6 P. M. În felul acesta se pot explica atacurile de astm, care sînt mult mai acute în ultimele ore ale nopţii sau primele ore ale dimineţii. Răcirea căilor respiratorii produce bronhoconstricţie.

FUNCŢIILE NERESPIRATORII ALE PLĂMÎNULUI

Funcţia antitoxică. Particulele solide, pătrunse odată cu aerul inspirat, suferă un proces de filtrare, în urma căruia sînt depuse la nivelul mucoasei nazofaringiene şi traheo-bronşice. În nazofaringe sînt reţinute particule mai mari de 10 mm, iar cele de 3–10 mm realizează un impact cu mucoasa traheo-bronşică, depunîndu-se pe aceasta. De la acest nivel, particulele declanşează bronhoconstricţia reflexă şi reflexul de tuse. Particule de 1–3 mm pot depăşi bariera traheo-bronşică şi ajung în alveole unde se depun prin sedimentare.

De la nivelul celor trei segmente: nazofaringian, traheo-bronşic şi alveolar, particulele vor fi eliminate printr-un mecanism de epurare, reprezentat de **sistemul ciliar, întregit de sistemul mecanic de transport bronhiolo-alveolar.**

Sistemul de transport ciliar este format din aparatul mucociliar, numit elevatorul mucociliar datorită rolului său de îndepărtare a particulelor depuse la suprafaţa mucoasei. Mucoasa conţine celule epiteliale mucoase şi seroase. Secre-

ţia lor este bogată în glicoproteine, lizozomi şi imunoglobuline. La rîndul lor, celulele epiteliale ciliate sînt cele mai numeroase celule ale epiteliului bronşic. Cilii care sînt acoperiţi cu mucus, se contractă într-o manieră coordonată cu o frecvenţă de 1.000–1.500 cicli/minut, deplasînd particulele cu o viteză de cel puţin 16 mm/minut.

Sistemul mecanic de transport realizează epurarea particulelor sedimentate în alveole. El este format din **surfactant şi macrofagul alveolar.** Datorită mobilităţii sale la suprafaţa peliculei de lichid alveolar, surfactantul este antrenat împreună cu particulele depuse spre exterior.

O parte din particulele depuse în alveole sînt **captate de macrofagele alveolare,** celule libere cu rol de fagocitare şi epurare a particulelor. Epurarea poate fi interstiţială (intraparenchimatoasă) sau externă, prin mişcări ameboide ale macrofagului spre orificiul bronhiolar. Majoritatea macrofagelor ajung în căile aeriene de eliminare, iar un număr oarecare revine în parenchimul pulmonar.

În secreţiile bronşice şi în surfactant există compuşi cu acţiune asupra particulelor microbiene. Unii compuşi, precum **lizozimul** şi **esterazele,** acţionează ca enzime de suprafaţă. Alţii, ca **enzimele lizozomale, transferinele bacteriene, kalicreina** şi **interferonul,** au efect inhibitor asupra dezvoltării florei microbiene.

Asupra florei microbiene acţionează şi **factori imunitari,** reprezentaţi de **anticorpii neutralizanţi,** sintetizaţi de celulele imunocompetente ale mucoasei bronşice.

Epurarea substanţelor volatile din sînge este posibilă datorită faptului că membrana alveolo-capilară este permeabilă pentru acestea. În clinică, halena respiratorie este unul din semnele caracteristice ale acidozei diabetice (miros acetonic), în coma hepatică (miros caracteristic dat de metilmercaptan) sau mirosul de amoniac din coma uremică.

Alcoolul se elimină prin plămîni şi respiraţie, fapt folosit în medicina legală ca test al alcoolemiei la şoferi.

Absorbţia la nivelul plămînilor se realizează prin procesul de difuzie. Drogurile liposolubile străbat membrana alveolo-capilară de 40 ori mai rapid ca pe cea intestinală şi de încă două ori mai repede dacă administrarea se face sub formă de aerosoli. În terapeutică se utilizează curent această cale de administrare a unor medicamente aerosolizate.

Funcţia metabolică şi endocrină. Plămînul **sintetizează surfactantul** cu rolurile menţionate anterior şi care necesită de a fi continuu înlocuit, deoarece se degradează rapid şi este în cea mai mare parte eliminat pe cale mucociliară sau resorbit de celulele alveolare.

Din lipide, plămînul sintetizează prostaglandine, din care unele au rol bronhoconstrictor, iar altele sînt bronhodilatatoare, influenţînd şi circulaţia pulmonară. De asemenea, se sintetizează prostacicline, tromboxani şi leucotriene. Tromboxanii sînt agreganţi plachetari şi bronhoconstrictori, iar prostaciclinele sînt antiagregante şi bronhodilatatoare. Leucotrienele sînt bronhoconstrictoare.

În metabolismul proteic, plămînul poate sintetiza proteine. După ţesutul cerebral, plămînul este cea mai importantă sursă de tromboplastină. Mari cantităţi de enzime de tipul kalicreinei şi a enzimei de conversie se găseşte în plămîn. Angiotensina şi bradikinina sînt metabolizate cu ocazia traversării plămînului. Creşterea spectaculoasă a enzimei de conversie imediat după naştere, asigură apariţia angiotensinei II care determină creşterea presiunii în circulaţia pulmonară şi închiderea canalului arterial.

Se pare că plămînii captează din sînge şi pot sintetiza o parte de catecolamine. Histamina poate fi de asemenea sintetizată de plămîn.

Plămînul participă la menţinerea fluidităţii sîngelui prin sistemul fibrinolitic, care lezează cheagurile pulmonare şi prin sinteza unor mari cantităţi de heparină.

Prin eliminarea CO_2 din mediul intern, plămînul intervine în menţinerea pH-ului mediului intern.

În plămîn s-a evidenţiat prezenţa substanţei P, CCK, somatostatina, substanţe opioide cu rol necunoscut la acest nivel.

Unele particularităţi ale respiraţiei în seria animală

Difuzia directă. Toate suprafeţele celulare sînt permeabile pentru O_2, chiar şi acelea care sînt impermeabile pentru apă. La organismele la care nu există un sistem circulator, oxigenul pătrunde direct prin difuzie. Pentru organismele acvatice mici, care nu depăşesc 1 mm în diametru, difuzia asigură schimburile respiratorii. La Protozoa, Porifera, Coelenterata, Nematoda, Rotifera, unele Annelida şi Briozoa, oxigenul se obţine direct prin difuzie. La diverse organisme pot exista canale prin care circulă apa; O_2 poate difuza prin cîteva straturi celulare, iar transportul lui poate fi facilitat de curenţi citoplasmatici.

Tegumentul ca organ respirator. Deoarece celulele sînt permeabile pentru O_2, toate animalele pluricelulare au şi un grad oarecare de respiraţie tegumentară. Totuşi respiraţia tegumentară se desfăşoară cu succes numai atunci cînd suprafaţa este umedă, subţire şi uşor permeabilă.

La multe grupe de animale tegumentul este puternic vascularizat, constituind calea principală de schimb gazos. Respiraţia tegumentară o găsim la sipunculide, echiuroide şi unele insecte acvatice. La ţipar 60% din oxigen se obţine prin tegument şi numai 40% prin branhii. Melcul obţine 50% din O_2 prin tegument şi 50% prin plămîn.

La peşti, în timpul dezvoltării ontogenetice, respiraţia tegumentară apare înaintea celei branhiale.

La toate amfibiile respiraţia cutanată are mare importanţă. Broasca obţine în tot cursul anului prin tegument circa 50 ml/kg/oră oxigen, în timp ce cantitatea de oxigen care pătrunde prin plămîni iarna este neglijabilă, iar vara ajunge la 130 ml/kg/oră. La broaşte, în toate anotimpurile, eliminarea CO_2 prin tegument este mai mare decît pe cale pulmonară. La salamandre, 80% CO_2 şi 65–74% O_2 se schimbă prin tegument. La un număr de specii suprafaţa capilarelor din tegument este aproape egală cu cea din plămîni, dar există variaţii destul de mari (din totalul schimburilor respiratorii, se realizează prin piele 20% la formele cu piele uscată şi pînă la 70% la Triturus).

La şopîrle, circa 4% din CO_2 şi 2% O_2 difuzează prin piele.

La om, circa 1,4% din totalul CO_2 se pierde prin piele. Oxigenul poate pătrunde în piele din atmosferă sau din sînge (Evans, 1967).

Reglarea respiraţiei cutanate se realizează îndeosebi prin vasomotricitate.

Branhiile. Există cîteva tipuri de apendici respiratori, intens vascularizaţi, care intră în categoria branhiilor. Ele pot fi externe sau interne. Din punct de vedere filogenetic branhiile externe sînt considerate mai primitive, prezentînd o serie de dezavantaje: pot atrage răpitori; îngreuiază deplasarea; mişcarea apei deasupra suprafeţei lor este intermitentă, fiind legată de mişcarea apendicilor sau de curen-

de apă din mediul înconjurător. Plasarea branhiilor într-o cavitate, le asigură protecţia şi favorizează ventilarea lor prin dezvoltarea unui sistem de pompare a apei.

În evoluţie s-a urmărit obţinerea unei suprafeţe respiratorii cît mai mari, care să poată fi găzduită totuşi într-un spaţiu restrîns. Pentru a satisface aceste cerinţe, se menţine un curent continuu de apă prin aparatul branhial, la o rată care depinde de nevoile în oxigen ale organismului. De asemenea, aranjarea capilarelor la nivelul branhiilor asigură un contact maxim între sîngele circulant şi apa inspirată; uneori aceasta se realizează printr-un sistem multicapilar din epiteliul respirator, situaţie întîlnită şi în plămînii mamiferelor, dar cel mai frecvent, un gradient maxim apare ca urmare a curgerii în contracurent a sîngelui venos şi a apei bogate în oxigen (fig. 291, 292).

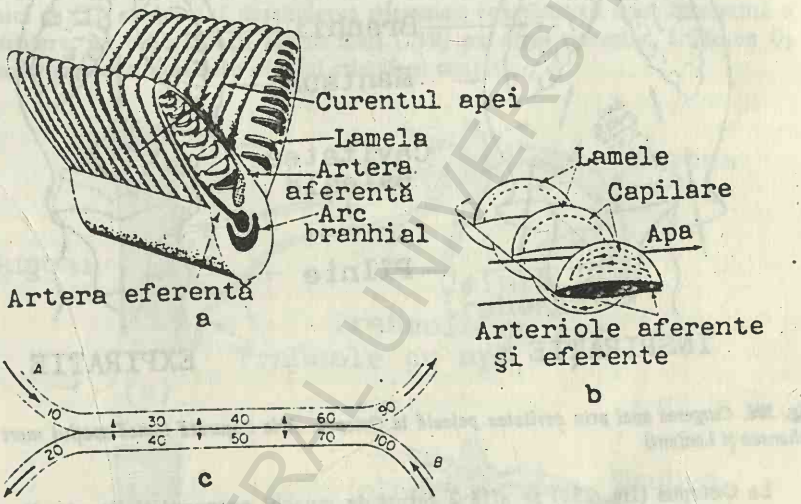


Fig. 304. Sistem de schimb gazos în contracurent la branhiile teleosteenilor: a – sîngele curge din arterele aferente în cele eferente prin vase mici din lamele branhiale, cum se vede în b; c – schema curgerii în contracurent (Din Hoar)

Mărirea eficienţei respiratorii se realizează prin creşterea numărului branhiilor şi a capacităţii de oxigenare a sîngelui.

Reglarea respiraţiei poate fi realizată prin modificarea frecvenţei şi amplitudinii mişcărilor branhiale, şi prin modificarea circulaţiei sangvine.

Multe moluşte au branhii ciliate, iar curgerea apei este controlată de cilii, care-şi modifică activitatea în funcţie de concentraţia O_2 din apă. Moluştele bivalve închid valvele periodic sau reflex, curăţînd cavitatea paleală. Mytilus pompează 2,2–2,9 litri de apă/oră, absoarbe din apă 2–5% oxigen la 13°C, la temperaturi mai ridicate cantitatea creşte. Absorbţia oxigenului de către unele gasteropode marine este mai mare (40–80%) decît la pelecypode.

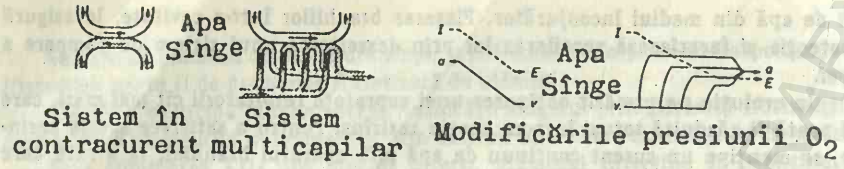


Fig. 305. Două moduri de facilitare a schimbului gazos în branhiile peştilor şi schimbarea presiunii oxigenului din apa, care se scurge deasupra branhiilor şi sîngele, care curge prin ele. $I - P_{O_2}$ din apa inspirată; $E - P_{O_2}$ din apa expirată; $a - P_{O_2}$ din sînge arterial şi $v - P_{O_2}$ din sîngele venos (Din Piiper şi Schumann)

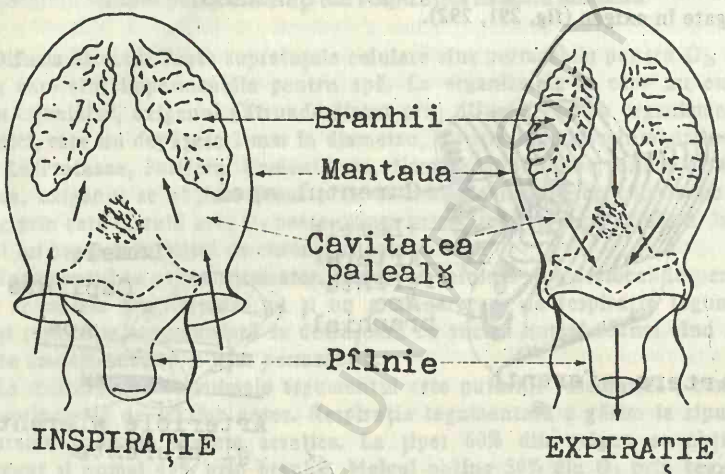


Fig. 306. Curgerea apei prin cavitatea paleală la Octopus. Aria haşurată indică spaţiul mort (Din Johansen şi Lenfant)

La Octopus (fig. 293) se află 2 seturi de muşchi antagonişti (longitudinali şi circulari), prin activitatea cărora cavitatea mantalei se măreşte sau se micşorează. Apa intră prin deschiderea mantalei, scaldă branhiile, iar prin contracţia muşchilor circulari, mantaua se strînge în jurul gîtului şi apa este expulzată prin pîlnie. Coordonarea activităţii musculare, este realizată prin creier sau ganglioni.

Crustaceii acvatici au branhii, care sînt ventilaţi de mişcările scafognatitului. Suprafaţa branhială la crabii acvatici activi (Callinectes) este mai mare (1.367 mm^2/g) decît la crabii de uscat (325 mm^2/g). La Carcinus sau Balanus respiraţia externă nu se modifică în prezenţa cantităţilor mai mici de O_2. La Astacus, scăderea O_2 de la 6,6 la 2,1 ml/l, determină o triplare a frecvenţei respiratorii. În acelaşi timp la Astacus hipoxia stimulează chemoreceptorii din sistemul circulator, determinînd bradicardie paralel cu creşterea ventilaţiei.

Multe insecte acvatice posedă branhii prin care O_2 ajunge direct în trahei. Branhii traheale există la nimfe de Odonata, Plecoptera, Trichoptera şi Ephemeridae.

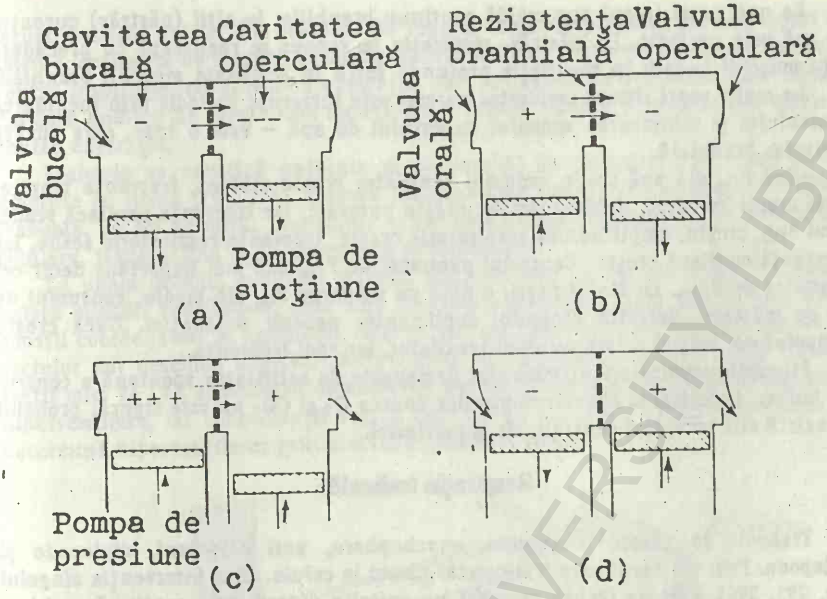


Fig. 307. Schema mecanismului pompei duble pentru ventilarea branhiilor la peşti. În a domină acţiunea pompei aspiratoare, iar în c pompa de presiune bucală forţează apa printre branhii. Fazele de tranziţie din b şi d ocupă 1/10 din ciclul total (Din Hoar)

La peşti, respiraţia se adaptează atît la activitatea desfăşurată, cît şi la condiţiile de mediu. Volumul de apă pompat, raportat la greutatea corporală, este de 30 ori mai mare decît volumul de aer ce se deplasează prin plămîni. La peşti mai activi suprafaţa branhială, raportată pe unitate de greutate corporală, este mai mare decît la formele mai puţin mobile.

Unii peşti, care înoată rapid, îşi menţin tot timpul gura deschisă, prin care se asigură un curent continuu de apă la nivelul branhiilor. În general, branhiile se află între 2 pompe (fig. 294): **pompa bucală,** acţionată de un număr de muşchi din planşeul bucal, care serveşte ca o **pompă de presiune** şi o **pompă branhială,** reprezentată de mişcările operculului, care serveşte ca o **pompă aspiratoare.** Un ciclu începe prin deschiderea gurii, care determină o uşoară presiune negativă în cavitatea branhială şi bucală. Prin închiderea ermetică a gurii (fig. 294 b) cu ajutorul valvulei bucale — membrană mucoasă aflată pe faţa internă a maxilarului — apare o presiune pozitivă în cavitatea bucală, care forţează trecerea apei în cavitatea operculară, care va scălda branhiile (c). Acesta este efectul pompei de presiune. În paralel au loc şi mişcările operculului. În primul rînd, abducţia operculului are loc în momentul în care membrana branhiostegală (valva operculară) este închisă, evitînd pătrunderea apei dinspre partea posterioară. În felul acesta apa este aspirată numai din cavitatea bucală în cea operculară (pompa aspiratoare). Apoi mişcările de abducţie, care succed, măresc presiunea în cavitatea operculară, valvele operculare se deschid şi apa se scurge posterior din cavitatea branhială. După închiderea operculului, gura se deschide din nou şi reîncepe alt ciclu.

La unii pești (crap) apa scaldă continuu branhiile; la alții (păstrăv) curentul de apă este periodic. La păstrăv, respirația în repaus se realizează cu precădere prin mușchii bucali; în ventilația profundă intră în activitate mușchii branhiali.

La mulți pești ritmul respirator normal este întrerupt periodic prin închiderea operculului și schimbarea sensului curentului de apă — este o tuse, care curăță cavitatea branhială.

Cînd P_{O_2} din apă scade, volumul ventilator crește evident, frecvența respiratorie crește moderat, debitul sistolic crește puternic, iar frecvența cardiacă scade. Cînd P_{CO_2} crește, amplitudinea respiratorie crește, frecvența respiratorie scade, iar frecvența cardiacă crește. Controlul exercitat de P_{O_2} este mai important decît cel exercitat de P_{CO_2}. La mulți pești, o dată cu scăderea P_{O_2} din mediu, consumul de O_2 se mărește, datorită efortului suplimentar necesar ventilației. Dacă crește temperatura, inițial crește volumul ventilator, iar apoi frecvența.

Mișcările respiratorii ritmice sînt declanșate de activitatea spontană a centrului bulbar. Localizarea chemoreceptorilor pentru O_2 și CO_2 nu este sigură; probabil că există atît receptori centrali, cît și periferici.

Respirația traheală

Traheele se găsesc la insecte, onychophora, unii păianjeni, diplopode și chilopode. Prin ele aerul este transportat direct la celule, fără intervenția sîngelui (fig. 295, 296). Fiecare trahee prezintă un epiteliu extern, care continuă cu hipoderma și o intimă unită cu cuticula, ce formează **tenidii** (spirale chitinoase) cu rol de evitare a colabării traheelor. Traheele se deschid la exterior prin stigme; unele,

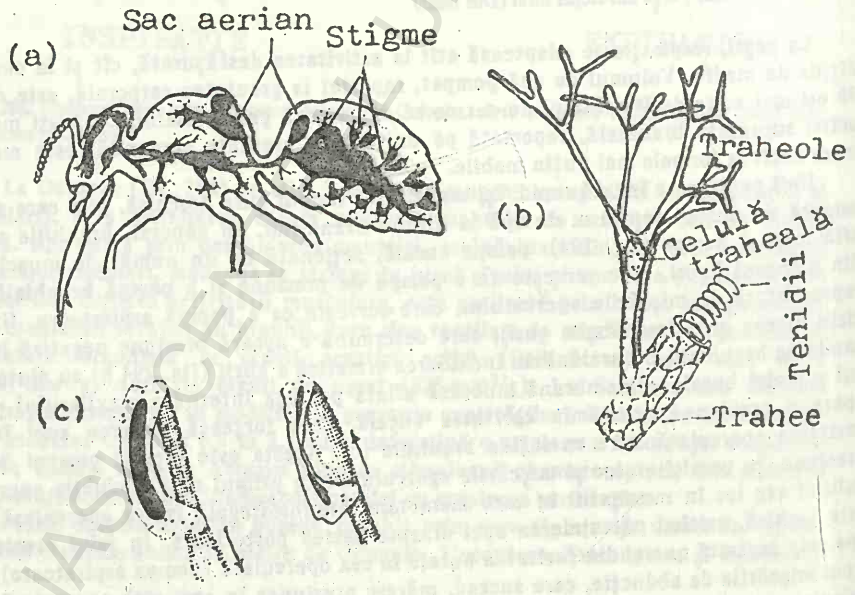


Fig. 308. Schema sistemului traheal al unei insecte (albina) (a). b — Structura fină a traheei; c — Mecanismul de închidere al stigmei (Din Penzlin)

totuşi, primesc oxigen din branhii. De regulă, stigmele prezintă diverse tipuri de valvule, acţionate de muşchi, putînd prezenta şi filtre. Stigmele unice pot servi atît pentru inspiraţie, cît şi pentru expiraţie, dar, de regulă, există numeroase stigme, din care unele – de regulă cele anterioare – servesc pentru inspiraţie, iar altele – pentru expiraţie.

Traheele se ramifică puternic şi se deschid în traheole mici, care pot fi umplute cu lichid (fig. 296). Fiecare traheolă este limitată la origine de o **celulă traheală**, un fel de valvă. Traheolele se termină pe nişte invaginări ale membranei celulare, transportînd O_2 în apropierea mitocondriilor.

La unele insecte, cum sînt puricii, stigmele sînt mereu deschise. De regulă, există mişcări ventilatorii, care sînt controlate prin ganglionii segmentari, avînd centrii coordonatori în ganglionii toracici sau abdominali anteriori. Majoritatea insectelor pot deschide stigmele independent sau coordonat cu respiraţia. Concentraţii mici de CO_2 stimulează deschiderea stigmelor; concentraţii mari determină o hiperventilare, iar concentraţii foarte mari (25%) au efect narcotic. Scăderea O_2 determină hiperventilarea prin efectul stimulant central.

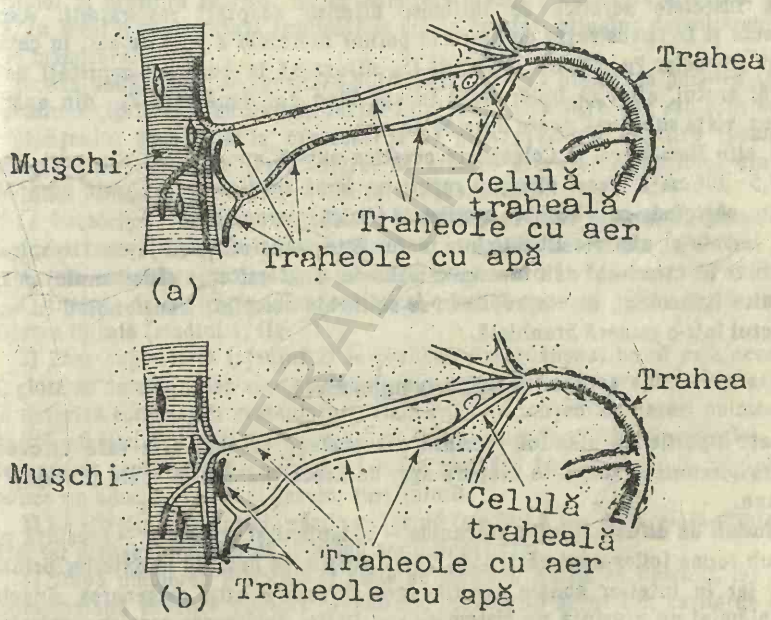


Fig. 309. Schema deplasării lichidului în traheole: a – în repaus; b – în activitate

În repaus, mişcările respiratorii ale insectelor sînt limitate, în general, la abdomen. În zbor se adaugă şi mişcările muşchilor respiratori. Există diverse tipuri de mişcări respiratorii, cele mai frecvente fiind mişcările de turtire dorso-ventrale ale abdomenului (lăcuste) şi mişcări telescopice ale segmentelor abdominale (albine). Prin apropierea tergitelor de sternite sau prin telescoparea segmentelor, presiunea exoscheletului rigid asupra traheelor, le comprimă, încît aerul sărăcit în O_2 şi îmbogăţit în CO_2 este eliminat la exterior. În timpul relaxării musculaturii, dia-

metrele revin la valoarea inițială, datorită spiralelor elastice ale traheelor și elasticității chitinei tegumentului, și aerul proaspăt este aspirat. Deci, spre deosebire de mamifere, la insecte expirația este activă, iar inspirația este pasivă.

Eficiența ventilației este amplificată la unele specii prin prezența unor saci aerieni, care reprezintă niște dilatări ale traheelor sub forma unor baloane, care în privința mărimii pot fi de forma unor vezicule foarte fine, găsindu-se printre mușchii membrelor, pînă la saci mari din tuburile respiratorii principale de la Hymenoptera (fig. 295).

Înregistrarea continuă a respirației la unele insecte, cum sînt larvele de Phormia, a arătat că expirația CO_2 are loc periodic, „exploziv", în timp ce absorbția O_2 se realizează mai mult sau mai puțin continuu. Astfel, la Carabide durata perioadei este de 30 s; la pupele de Sphinx 24 ore; la pupele de Hyalophora la 25°C se elimină CO_2 la 7,3 ore, iar la 1°C – la 3–4 zile. La concentrații mici de O_2 sau concentrații mari de CO_2, periodicitatea dispare, iar stigmele rămîn deschise continuu. Această eliminare periodică a CO_2 diminuează pierderile de apă de către organism.

La insectele acvatice se întîlnesc diferite adaptări respiratorii. Astfel, Notonecta și Dytiscus rețin cu ajutorul perilor hidrofobi o bulă de aer, în care se deschid stigmele. Pe măsura utilizării O_2, difuzează în bulă noi cantități de O_2 din apă; azotul, aflat în bulă, trece în apă cînd P_{N_2} depășește P_{N_2} din apă. La Dytiscus, viața submersă poate dura 36 de ore.

La alte Hemiptera și Coleoptera acvatice există un plastron din peri foarte deși ($2{,}5 \cdot 10^8/cm^2$). Acest plastron reține un strat subțire de gaz, prin care difuzează O_2, **obținîndu-se o branhie artificială (fizică) permanentă.**

La larvele și nimfele libelulelor, rectul este transformat în aparat respirator și cuprinde în interiorul său **branhiile traheale.** Extremitatea abdomenului poartă 5 apendice lanceolate, care apropiindu-se se închid complet, transformînd în acest mod rectul într-o cameră branhială.

Respirația pulmonară

Toate tipurile de plămîni prezintă o suprafață umedă, prin care difuzează gazele respiratorii și se poate evapora apa; de aceea plămînii trebuie protejați de uscăciune.

Plămînii de difuzie. Multe arachnide – păianjeni și scorpioni – prezintă plămînii sub forma foilor unei cărți (fig. 297). Aceștia se deschid la exterior printr-o stigmă, iar în interior conțin tuburi, care servesc pentru oxigenarea sîngelui. Acești plămîni nu prezintă un sistem de ventilație; deplasarea gazelor respiratorii în plămîn și la exterior, se realizează numai prin difuzie, de inde și numele plămînilor – de difuzie. La melc, cavitatea mantalei este modificată într-un plămîn, ce se deschide la exterior printr-un pneumostom, care poate fi închis sau deschis, în funcție de condițiile respiratorii (activitatea metabolică, temperatura și CO_2 din mediu). Difuzia este asigurată chiar la un gradient de 1–2 mm Hg, deoarece suprafața este mare, iar metabolismul scăzut. Deschiderea pneumostomului este stimulată de CO_2. Totuși deplasarea aerului proaspăt în plămîn este atît de lentă, încît nici un animal terestru mare, la care rata metabolică este ridicată, nu depinde de tipul plămînilor de difuzie.

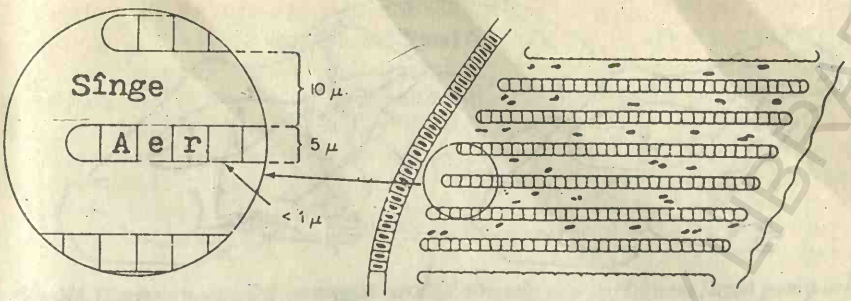


Fig. 310. Schema unui plămîn de difuzie. O serie de plăci subţiri, aşezate paralel şi umplute cu sînge, sînt separate de straturi subţiri de aer. Măsurătorile din stînga s-au făcut la tarantula (După Steen)

Plămînii de ventilaţie. Ventilaţia activă a plămînilor este o achiziţie mai recentă. La unele urodele primitive plămînii sînt netezi; la majoritatea amfibiilor şi reptilelor ei prezintă septuri, iar la mamifere prezintă structura alveolară cunoscută. În acest mod suprafaţa respiratorie creşte treptat, atingînd dezvoltarea maximă la mamifere.

Există două tipuri de ventilare pulmonară: 1) prin presiunea pozitivă (**pompă de presiune**), prin care aerul este forţat în plămîni prin înghiţire sau prin mişcări ale planşeului bucal (ca la broască) şi 2) prin presiune negativă (**pompă de aspirare**), prin care aerul este aspirat ca urmare a creşterii spaţiului din jurul plămînilor (situaţie care a fost prezentată la mamifere).

La bacterieni ventilaţia plămînilor se realizează prin contracţia musculaturii din pereţii cavităţii bucale, a flancurilor şi a muşchilor netezi din plămîni.

Actele musculare se desfăşoară în următoarea ordine (Gans, 1969) (fig. 311):

1) Înainte de expiraţie, planşeul bucal coboară şi aerul pătrunde prin nări în cavitatea bucală (stadiul 1, fig. 311).

2) Faza expiratorie (stadiul 2) se produce cînd planşeul bucal este decompresat, glota se deschide, iar aerul pulmonar are presiune mai mare decît cea atmosferică datorită contracţiei musculaturii flancurilor, a muşchilor netezi pulmonari şi datorită elasticităţii plămînilor, care au fost întinşi în timpul inspiraţiei. Aerul este expirat rapid prin partea superioară a cavităţii bucale, încît la nivelul ei se produce un amestec redus al gazelor respiratorii.

3) La sfîrşitul expiraţiei, nările se închid (stadiul 3 fig. 311), glota rămîne deschisă, iar planşeul bucal urcă, presînd aerul în plămîni.

4) După umplerea plămînilor, glota se închide, nările se deschid, iar pompa bucofaringiană execută mişcări oscilatorii, primenind aerul din cavitatea bucală (stadiul 4).

Deoarece cavitatea bucofaringiană este căptuşită cu un epiteliu umed, vascularizat, oscilaţiile bucofaringiene cu glota închisă contribuie la realizarea schimburilor gazoase la acest nivel, care pot avea o semnificaţie deosebită, în special la temperaturi ridicate. De exemplu, la Ambystoma, creşterea temperaturii mediului de la 10°C la 25°C intensifică ventilarea pulmonară numai de 3 ori, în timp ce aerul deplasat prin cavitatea bucală creşte de 25 de ori. Centrii, care coordonează aceste mişcări, se află în bulb.

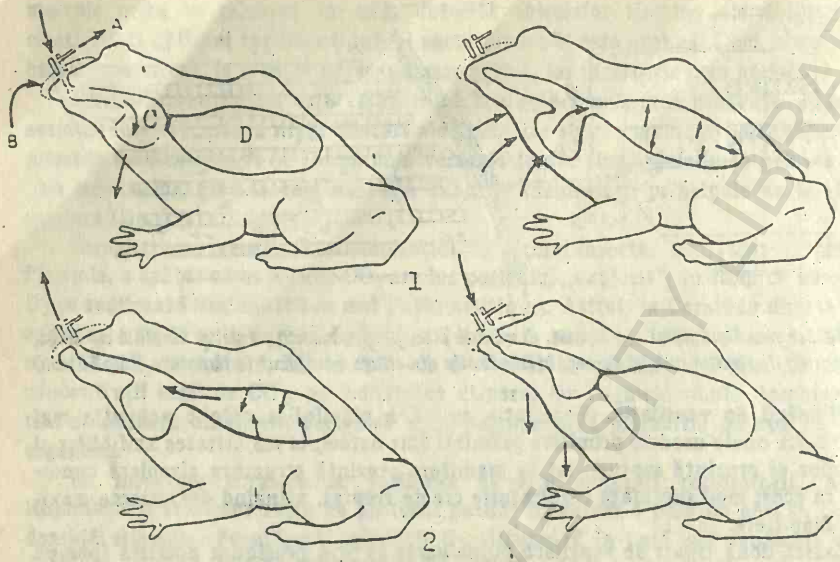


Fig. 311. Mişcările respiratorii la broască. A, B — masca pentru colectarea aerului în vederea analizei. Săgeţile indică sensul curgerii aerului în cavitatea bucală (C) şi plămîni (D). În stadiul 2 se observă cum aerul expirat ocoleşte gazul inhalat, care se află în cavitatea bucală (După Gans şi col.)

La unele reptile, mecanismul de bază al umplerii plămînilor este reprezentat de pompa de sucţiune, datorită expansiunii coastelor şi a pereţilor corpului, care creează presiunea negativă intrapulmonară, ce determină inspiraţia.

Plămînul reptilelor are o suprafaţă mai mare comparativ cu amfibiile, iar căile aeriene sînt mai complicate. Există o trahee diferenţiată, care la majoritatea reptilelor se subdivide în bronhii. Plămînul este prevăzut cu fibre elastice şi fibre musculare netede. De regulă, porţiunea caudală a plămînului este slab vascularizată, principala zonă de schimb a gazelor respiratorii fiind cantonată în partea anterioară a plămînului. La unii şerpi, circa 2/3 din plămîni se prezintă sub forma unui simplu rezervor membranos, slab vascularizat.

La şopîrle, ciclul respirator are, de regulă, un caracter trifazic. Inspiraţia se produce ca urmare a expansiunii cutiei costale concomitent cu deschiderea glotei. Presiunea intraabdominală ca şi cea intrapulmonară, scade sub valoarea presiunii atmosferice. Faza inspiratorie ia sfîrşit o dată cu închiderea glotei, după care urmează perioada de apnee. În această perioadă, muşchii respiratori se relaxează. Ca urmare a reculului, presiunea intraabdominală şi intrapulmonară creşte. Expiraţia se datorează elasticităţii pulmonare şi a contracţiei muşchilor din pereţii corpului.

La şopîrlă, oscilaţiile faringelui se observă numai în perioada apneei, avînd doar funcţie olfactivă. Cînd animalul este stresat, pompa faringiană poate fi utilizată în umplerea plămînului. De exemplu, la Sauromalus umplerea plămînului are un rol de protecţie împotriva răpitorilor, deoarece prin umflarea şopîrlei, ea se fixează între roci, ceea ce împiedică scoaterea ei de către răpitor.

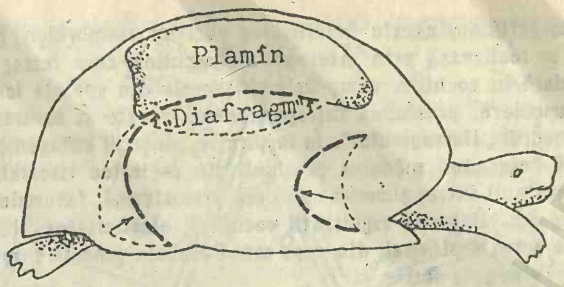


Fig. 312. Diagrama modificării volumului cavității viscerale prin modificarea formei granițelor sale anterioare și posterioare în timpul unui ciclu respirator. Linia întreruptă, expirație; linia punctată, inspirație. Mușchii expiratori de bază: transversus abdominalis, pectoralis. Inspiratori: serratus major, abliquus abdominis (După Gans și col.)

La broaștele țestoase carapacea rigidă împiedică excursiile (expansiunea și retracția) pereților corpului, datorită fuzionării coastelor de carapacea rigidă. De regulă, după cîteva cicluri respiratorii, urmează o perioadă de apnee. Pompa faringiană acționează în perioada apneei, ca și la șopîrlă, avînd aceeași funcție. Plămînul este situat între viscere și calota carapacei (fig. 312). La broasca țestoasă Testudo graeca, ventilația plămînului se realizează prin modificarea volumului cavi-

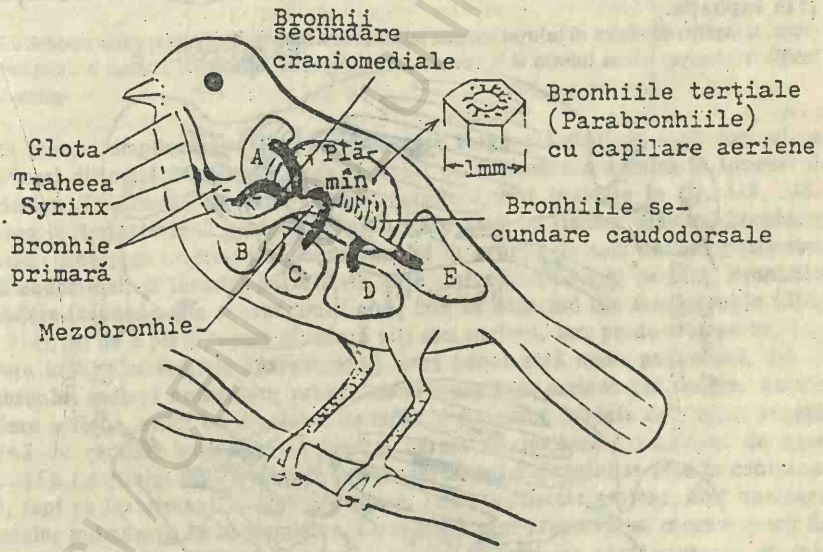


Fig. 313. Conexiunile căilor respiratorii la păsări. Sacii aerieni cervicali (A), interclaviculari (B), anteriori toracici (C), posteriori toracici (D), abdominali (E). Sacii sînt legați direct de mezobronhie prin bronhii secundare, care pătrund în plămîni și dau naștere la bronhii terțiare (parabronhii), de la care radiază capilarele aeriene

tăţii toraco-peritoneale prin modificarea poziţiei membrelor. Presiunea necesară expiraţiei se realizează prin intervenţia muşchilor, care retrag membrele şi centura scapulară în cochilie, comprimînd viscerele din spatele lor. Prin această activitate musculară, presiunea intraperitoneală creşte şi se transmite plămînului prin intermediul „diafragmului". În inspiraţie, muşchii antagonişti produc un efect opus, adică determină scăderea presiunii din cavitatea visceralã, care determină scăderea presiunii intrapulmonare sub cea atmosferică, favorizînd inflaţia (umplerea) plămînului. Datorită rigidităţii cochiliei, elasticitatea plămînului nu poate contribui la actul expiraţiei, din care cauză ambele procese respiratorii (inspiraţia şi expiraţia) sînt acte active.

La ţestoase, pompa bucofaringiană, care funcţionează în faza de apnee, nu contribuie la ventilarea pulmonară, ci are numai rol olfactiv.

La păsări respiraţia este tot pulmonară. La prima vedere pare curios faptul că volumul pulmonar al păsărilor este redus comparativ cu al mamiferelor, cu toate că la păsări, atît metabolismul bazal, cît şi cheltuielile energetice, sînt mai ridicate comparativ cu mamiferele. Această contradicţie s-a rezolvat, pe de o parte, prin aceea că la păsări, densitatea capilarelor aeriene, unităţi la nivelul cărora se realizează schimburile gazoase, este mai mare comparativ cu densitatea alveolelor de la mamifere. Pe de altă parte, volumul toracic relativ mic este legat printr-o serie de tuburi cu sacii aerieni (fig. 313). La nivelul sacilor aerieni, care au un volum de 3–4 ori mai mare decît al plămînilor, nu au loc schimburile gazoase, datorită slabei vascularizări, dar ei asigură ventilaţia continuă a plămînilor, atît în inspiraţie, cît şi în expiraţie.

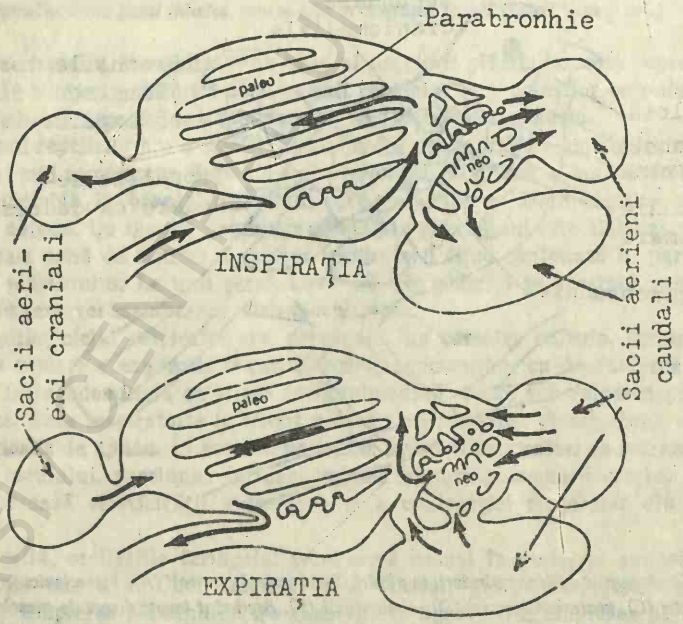


Fig. 314. Sensul curgerii gazelor prin plămînii păsărilor şi ai sacilor aerieni în inspiraţie şi expiraţie. În paleoplămîn sensul aerului este unidirecţional atît în inspir, cît şi în expir (Gordon)

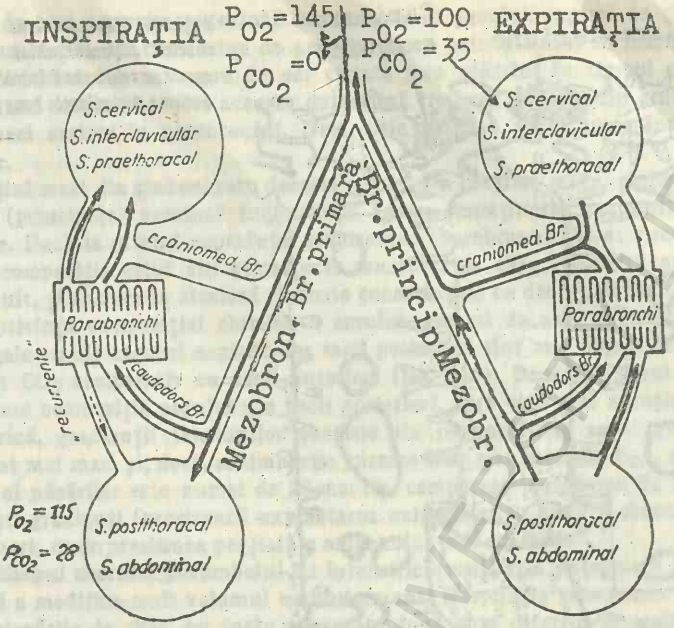


Fig. 315. Schema căilor respiratorii cu indicarea sensului curgerii aerului în inspirație (stînga) și expirație (dreapta). E indicată compoziția aerului inspirat, expirat și la nivelul sacilor aerieni (Modificat după Penzlin)

Sistemul complicat al căilor aeriene, care leagă plămînii de sacii aerieni, a creat mari dificultăți în înțelegerea sensului de deplasare a aerului în interiorul plămînilor. Trăsăturile de bază ale căilor aeriene sînt indicate în fig. 314, 315. Traheea se împarte în 2 bronhii primare, care trec în fiecare plămîn. Bronhiile primare trec prin intermediul mezobronhiei în grupul de saci aerieni posteriori (sacii abdominali și toracici posteriori), care sînt voluminoși și perechi. Bronhiile secundare (caudodorsale și craniomediale), care se desprind din mezobronhie (312, 313, 314), pe de o parte, aprovizionează alți saci aerieni, iar, pe de altă parte, dau naștere bronhiilor terțiale (parabronhii), care penetrează masa pulmonară. De la parabronhii radiază numeroase tuburi, numite capilare aeriene pulmonare. Aceste capilare aeriene, avînd un diametru de circa 10 mm, sînt dublate de o rețea bogată și fină de capilare sangvine, la nivelul cărora se realizează schimbul de gaze (fig. 316). La nivelul capilarelor, circulația aerului și a sîngelui se face în contracurent, fapt ce favorizează schimbul de gaze. Deci, capilarele aeriene, sînt analoage alveolelor pulmonare de la mamifere. La speciile care prezintă un consum mare de oxigen (porumbeii), capilarele aeriene ale unei unități, se anastomozează cu cele ale unităților vecine. La speciile mai puțin active, aceste conexiuni lipsesc.

Majoritatea păsărilor actuale posedă două mase pulmonare bilaterale distincte. Plămînii principali reprezintă paleoplămînii, iar masa pulmonară mai redusă, localizată ventral, se numește neoplămîn și a fost mai slab studiat. La pinguini, lipsește (fig. 314).

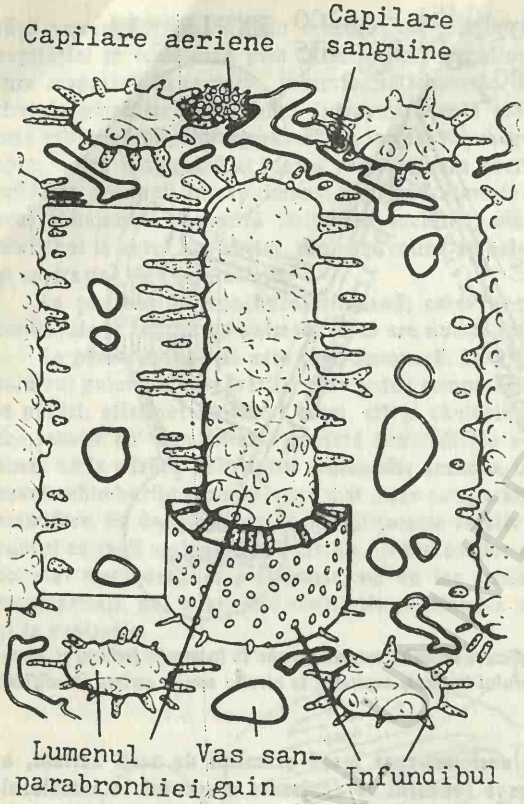


Fig. 316. Reprezentarea semischematică a parabronhiei. Schimbul gazos se realizează între capilarele aeriene şi capilarele sangvine

La păsări, inspiraţia e determinată de mărirea cavităţii toraco-abdominale, sub acţiunea muşchilor inspiratori. Sternul pendulează înainte şi înapoi, mărind diametrul toracoabdominal în planul dorsoventral. Concomitent coastele se deplasează lateral, mărind diametrul transversal al cavităţii. În expiraţie, muşchii expiratori antagonici cresc presiunea în interiorul căilor aeriene.

La păsări, spre deosebire de mamifere, **complianţa plămînilor** este redusă, plămînii fiind relativ rigizi. Zonele sistemului respirator, la care complianţa este mare, sînt îndeosebi sacii aerieni şi pereţii corpului din jurul lor.

La păsări, volumul întregului sistem respirator este de 2–3 ori mai mare decît la mamiferele de aceeaşi talie. Aceasta s-a realizat pe seama volumului mare al sacilor aerieni. Volumul întregului sistem respirator al unui pui de găină de 2 kg este de circa 200 ml, iar **volumul aerului curent** este aproximativ egal cu volumul pulmonar, fiind de circa 25 ml.

Atît inspiraţia, cît şi expiraţia se realizează într-un mod activ. Cînd ambele grupe de saci aerieni se dilată, aerul proaspăt inspirat, împreună cu aerul spaţiului mort din trahee şi căile bronşice, trece direct în sacii posteriori, iar în plămîni pătrunde un volum redus de aer prin bronhiile secundare caudodorsale. În inspiraţie, o dată cu mărirea volumului sacilor aerieni, volumul plămînilor scade, fapt ce determină trecerea aerului din plămîni în sacii anteriori. De aici reiese că grupul

anterior de saci aerieni, reprezintă un rezervor al gazului expirat de plămîni în timpul inspiraţiei, iar cantitatea de aer care trece prin plămîni în inspiraţie este redusă. Volumul cel mai mare de aer circulă prin plămîni în timpul expiraţiei, cînd volumul toracelui scade; aceasta determină trecerea aerului din grupul posterior de saci aerieni în parabronhii. Deci, prin plămîni aerul trece îndeosebi în expiraţie.

Spaţiul mort din trahee, care deseori prezintă o lungime mare, şi **din bronhiile primare** (principale) prezintă importanţă pentru menţinerea concentraţiei CO_2 din sînge. Dacă la nivelul suprafeţei respiratorii (parabronhiilor) ar circula numai aer, cu compoziţia celui din atmosferă, concentraţia CO_2 din sînge ar diminua foarte mult, şi ar duce la alcaloză cu toate consecinţele ce decurg de aici.

În privinţa compoziţiei chimice a aerului, grupul de saci anteriori prezintă valori egale cu ale aerului expirat, iar sacii posteriori sînt mai bogaţi în O_2 şi mai săraci în CO_2 comparativ cu sacii anteriori (fig. 315). Deoarece aerul din parabronhii are compoziţia aerului din sacii posteriori, care este mai apropiată de cea atmosferică, gradienţii tensiunilor parţiale ale gazelor între aerul pulmonar şi sînge sînt mai mari şi, deci, schimburile gazoase sînt mai intense. P_{CO_2} din sîngele arterial al păsărilor este numai de 28 mm Hg, comparativ cu 40 mm Hg la mamifere. Aceşti gradienţi favorizează exploatarea oxigenului în timpul zborului la altitudini mari, unde presiunea parţială a oxigenului este scăzută.

În timpul zborului porumbelul îşi intensifică ventilaţia pulmonară de circa 20 ori, fără a modifica mult volumul aerului curent. Respiraţia este precis sincronizată cu mişcările de zbor, cu toate că aceste două acte diferite se realizează prin intervenţia altor muşchi; expiraţia maximă se obţine cînd aripile ating vîrful cursei descendente al bătăilor sale. Ventilaţia în timpul zborului depăşeşte de 2,5 ori necesarul acoperirii cheltuielilor energetice. Ventilaţia excesivă intervine în termoreglare, deoarece circa 17% din temperatura produsă în timpul zborului se pierde sub formă de căldură prin aerul expirat. Spre deosebire de porumbel, alte păsări (botgros, pescăruş) intensifică ventilaţia în timpul zborului atît prin mărirea frecvenţei, cît şi a volumului aerului curent.

Unele păsări folosesc sistemul respirator ca **mecanism al termolizei.** Din această cauză, în perioada căldurilor mari, păsările stau cu gura deschisă şi respiră foarte activ, eliminînd la exterior excesul de căldură. Polipneea termică poate duce la hipocapnie (scăderea concentraţiei CO_2 din sînge) şi alcaloză.

Respiraţia la animalele scufundătoare

Animale cu respiraţie aeriană, dar care se pot scufunda, găsim în cadrul majorităţii grupelor mari de animale (insecte, păianjeni, reprezentanţi din fiecare clasă a vertebratelor terestre). Specializarea animalelor acvatice, care respiră aerul atmosferic, a mers în direcţia posibilităţii formării unor rezerve de oxigen, utilizării lui cu mare economie şi capacitatea de a putea realiza datoria de oxigen.

Reptilele, păsările şi majoritatea mamiferelor nu fac rezerve speciale de aer atmosferic înaintea scufundărilor. În submersie folosesc mai eficient rezervele obişnuite de O_2, sub formă de Hb_4O_8 sau mioglobină. De pildă, un aligator de 3 kg are un volum pulmonar de circa 300 ml care conţine 51 ml O_2 şi un volum sangvin în care se găsesc 8 ml O_2. Deci, în corpul animalului se găsesc 59 ml O_2 ca rezervă constantă. În aer, animalul consumă 4 ml/minut. Deci, dacă animalul încetează să

efectueze mişcări respiratorii, această rezervă îi ajunge în aer pentru circa 15 min. Dacă animalul se scufundă, aceeaşi rezervă ajunge pentru 2 ore. Faptul se explică printr-o economie severă de O_2 şi printr-o distribuţie caracteristică a gazului. Dacă în aer frecvenţa cardiacă este de 41 de bătăi/minut, sub apă ea se reduce la 2–3 bătăi/minut. Prin aceasta se economiseşte o cantitate considerabilă de O_2 care era consumată de miocard. Bradicardia este posibilă deoarece debitul sangvin muscular poate fi mult redus, sub apă deplasările fiind mai uşoare datorită reducerii greutăţii corpului scufundat. Irigarea muşchilor poate fi chiar blocată, muşchii lucrînd în condiţiile datoriei de oxigen. Se reduce de asemenea debitul în viscere şi piele. Se menţine însă asigurarea cu O_2 a inimii şi a sistemului nervos – structuri vitale.

Procese similare se realizează şi la păsările şi mamiferele care se scufundă.

Omul, în cursul scufundării trebuie să-şi ventileze plămînii pentru continua oxigenare a sîngelui şi pentru perfuzarea tuturor ţesuturilor. Muşchii respiratori nu pot învinge presiunile hidrostatice mari, care se exercită asupra corpului de la un anumit nivel (la fiecare 10 m adîncime, presiunea creşte cu o atmosferă). În consecinţă, scafandrii autonomi respiră gaze sub presiune din butelii. Plămînii sînt destinşi de presiunea gazelor care li se furnizează din aceste dispozitive şi care trebuie să fie egală cu presiunea mediului înconjurător. Acest mod de respiraţie prezintă două pericole: 1) toxicitatea gazelor care se dizolvă în organism în cantităţi excesive sub presiune şi 2) ieşirea gazelor din soluţie sub forma de bule care se dilată, afectînd circulaţia şi lezînd ţesuturile, în cazul unei decomprimări bruşte. Gazele periculoase sînt N_2 şi O_2. Cu cît creşte presiunea gazelor din dispozitivele respiratorii, cu atît se dizolvă în cantităţi mai mari în lichidele corporale cu care se realizează echilibrul. O_2 la presiunea parţială pe care o atinge la 60 m adîncime, exercită efecte toxice. Pericolul se poate înlătura prin diminuarea progresivă a procentului de O_2 din amestecul gazos folosit în respiraţie. Azotul se dizolvă mai greu şi reclamă o oră sau mai mult pentru a atinge echilibrul. Dacă echilibrul a fost stabilit, apar fenomene toxice şi la 40 m adîncime. Azotul, datorită faptului că se dizolvă uşor în lipide, se dizolvă în cantitate mare în lipidele din membranele neuronilor, exercitînd un efect narcotic. Pericolul poate fi înlăturat prin înlocuirea N_2 în amestec de gaze din butelii, cu heliu, care e mai puţin solubil şi nu e toxic.

În timpul **revenirii la suprafaţă**, gazele care se dizolvaseră în cantităţi mari în organism, ies din soluţie, tinzîndu-se spre echilibru în noile condiţii de presiune. Dacă ridicarea se face lent, gazele ies din soluţie treptat şi pot fi eliminate pe cale respiratorie. Dacă ascensiunea se face rapid, datorită decomprimării bruşte, gazele ies din soluţie brusc sub formă de bule (aeroembolii), care pot bloca circulaţia îndeosebi în capilare.

Animalele cu respiraţie aeriană bune scufundătoare, prezintă o serie de adaptări, datorită cărora sînt evitate pericolele narcozei cu azot şi ale răului de decompresiune. În primul rînd, aceste animale nu-şi ventilează plămînii sub apă, deci nu vin în contact cu noi cantităţi de gaze sub presiune. În adîncuri coboară numai cu aerul conţinut în arborele respirator. Firesc, la presiuni ridicate pot fi solubilizate gazele acestui volum, dar cum volumul respectiv nu este excesiv, nu există un pericol deosebit. Pentru a preveni orice risc, există unele adaptări suplimentare. Focile cenuşii şi elefanţii de mare îşi reduc chiar acest volum, expirînd înainte de scufundare. La balene, inelele cartilaginoase de pe traiectul căilor aeriene se extind mult de-a lungul unor conducte intrapulmonare. În acest mod aceste căi nu se turtesc sub presiune. Cutia toracică a mamiferelor scufundătoare este puter-

nic compresibilă, din cauza numeroaselor coaste false (nelegate de stern); marile balene sînt chiar lipsite de stern şi au o singură pereche de coaste adevărate. Prin comprimarea toracelui şi a plămînilor, aerul din zonele alveolare, de schimb respirator, este expulzat în căile aeriene rigide, prin pereţii cărora nu se face schimb de gaze (spaţiul mort), prin care azotul nu poate fi preluat în sînge. Comprimarea plămînului duce şi la turtirea multor capilare pulmonare, prin care se diminuează circulaţia pulmonară şi, deci, se împiedică dizolvarea unor cantităţi excesive de gaze. Unele animale înainte de scufundare inspiră profund (delfinul).

De regulă, la mamiferele scufundătoare **capacitatea de oxigenare a sîngelui** este mult mai mare (32 ml O_2/100 ml sînge), fapt ce reprezintă o rezervă suplimentară de oxigen pe perioada submersiei. De asemenea, **bradicardia** care se instalează, nu determină **scăderea presiunii sangvine**, datorită creşterii rezistenţei periferice la scurgerea sîngelui, determinată de vasoconstricţia din teritoriul muscular, cutanat, splanhnic, renal.

Respiraţia externă auxiliară

Unele animale în condiţii de hipoxie îşi schimbă modul de respiraţie. Aceste modalităţi suplimentare de respiraţie au fost hotărîtoare în evoluţia vertebratelor în timpul trecerii lor de la viaţa din mediul acvatic în cel aerian. De exemplu, ţiparul scos din apă, utilizează iniţial O_2 din vezicula înotătoare, după care intensifică respiraţia tegumentară şi schimbul gazos la nivelul branhiilor scăldate cu aer atmosferic.

Peştele Gillichthys prezintă cavitatea bucofaringiană intens vascularizată, pe care o foloseşte ca suprafaţă de schimb respirator înghiţind aer.

Intestinul terminal serveşte ca suprafaţă respiratorie la peşti care trăiesc în ape sărace în O_2. La Cobitis şi la Misgurnus, zona respiratorie a intestinului aminteşte, ca structură, pe aceea a plămînilor (E. Lupu). Oxigenul necesar schimburilor provine din aerul înghiţit, iar CO_2 rezultat se elimină pe cale anală.

Particularităţi ale funcţiei respiratorii a sîngelui

De regulă, în sînge există un pigment transportor. Numai la 3 peşti din Antarctica, sîngele transportă O_2 doar sub formă solvită, neexistînd un pigment respirator.

La majoritatea animalelor, pigmentul respirator funcţionează continuu; la unele funcţionează la PO_2 scăzute, la altele reprezintă o rezervă de O_2 pentru cazuri de hipoxie.

Hemoglobina poate exista sub formă solvită sau înmagazinată în corpusculi speciali sau în celule tisulare. Există diferite hemoglobine normale, iar la om au fost descoperite peste 200 Hb anormale. La aceste forme, diferă doar proteinele, hemul fiind identic.

Răspîndire. Toate vertebratele, cu excepţia a 3 genuri de peşti antarctici şi la larvele de ţipar conţin Hb în eritrocite; muşchii roşi conţin mioglobină.

Echinodermele au Hb fixată pe corpusculi. Oligochetele au Hb solvită în plasmă. Lumbricus are mioglobina în muşchi. Policheţii cu sistem circulator închis pot avea Hb atît solvită, cît şi fixată în celulele lichidului celomic; policheţii, fără un sistem circulator închis, au Hb în celulele din lichidul celomic.

Artropodele: la crustacei: Anostraca; Notostraca etc.; Insecte: larve de chironomide. Moluşte: în corpusculi la unele pelecypode sau în plasmă (Planorbis). Protozoare: la Paramecium şi Tetrahymena.

Clorocruorina, un pigment verde, conţine Fe şi o porfirină diferită de cea a Hb. Se află în plasmă la cel puţin 4 familii de policheţi. Unii din ei pot avea atît Hb, cît şi clorocruorină.

Hemeritrina, un pigment ce conţine Fe. Se află la Sipunculus, Lingula şi la unele priapulide. Acest pigment violet se află în corpusculi sangvini.

Hemocianina, ca răspîndire ocupă locul 2 (după Hb) şi conţine Cu. Se găseşte la moluşte (amfineure, cefalopode, gasteropode); la insecte, la Limulus şi unele arachnide. Se găseşte numai sub formă solvită în plasmă. Multe moluşte pot avea hemocianină în plasmă şi mioglobină în unii muşchi. Unele caracteristici ale pigmenţilor respiratori sînt indicate în tabelul de mai jos.

Tabelul 3. Capacitatea de oxigenare a diferitelor tipuri de sînge

Pigmentul	Culoarea	Locul	Animal	Oxigen volume %
Hemoglobina	Roşie	Corpusculi	Mamifere	15–30
			Păsări	20–25
			Reptile	7–12
			Amfibii	3–10
			Peşti	4–20
		Plasmă	Anelide	1–10
			Moluşte	1– 6
Hemocianina	Albastră	Plasmă	Gastropode	1– 3
			Cefalopode	3– 5
			Crustacei	1– 4
Clorocruorina	Verde	Plasmă	Policheţi	9
Hemeritrina	Roş, violet	Corpusculi	Anelide	2

(Valorile au fost luate din Prosser şi Nicol)

Hemoglobinele diferă între ele în privinţa compoziţiei chimice; a spectrului de absorbţie, a greutăţii moleculare, a mobilităţii electroforetice, cît şi a proprietăţilor fiziologice. În tabelul 3 sînt indicate cîteva diferenţe privind capacitatea de oxigenare a sîngelui. Diferenţe adaptative cele mai mari ale Hb diferitelor animale constau în valoarea presiunilor parţiale ale O_2 (P_{O_2}), la care Hb se oxigenează sau se reduce. La păsări, în general, Hb necesită valori mai mari ale P_{O_2}, comparativ cu aceea a mamiferelor, pentru a atinge saturarea (fig. 301).

Diferenţa arterio-venoasă în O_2 arată o utilizare de 60% la porumbel, circa 25% la om; la Raja este de 66%. Curba de oxigenare a Hb în sîngele fetal este deplasată

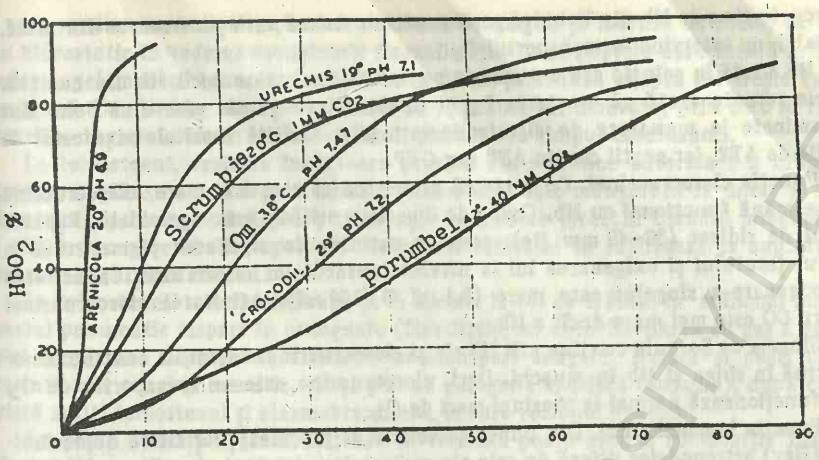


Fig. 317. Curba de disociere a oxihemoglobinei în funcţie de P_{O_2} la diferite specii (Din Prosser)

spre stînga. P_{50} la adult este de 27 mm Hg, în timp ce pentru sîngele fetal este de 16 mm Hg. Prin P_{50} se înţelege valoarea P_{O_2}, la care 50% din Hb se oxigenează.

Amfibiile, care petrec mult timp pe uscat, prezintă o curbă de disociere a HbO_2 deplasată spre dreapta, faţă de reprezentanţii formelor acvatice.

În general, peştii care trăiesc în apele stătătoare, prezintă P_{50} mai redus. La peşti, la care P_{50} este mare, o creştere a CO_2 de la 2 la 10 mm Hg deplasează spre dreapta curba de oxigenare a Hb în aşa măsură, încît peştii se sufocă chiar în prezenţa unor cantităţi mari de O_2. În felul acesta CO_2, care favorizează disocierea HbO_2 la nivelul ţesuturilor, împiedică oxigenarea la nivelul branhiilor.

Sîngele unor peşti este foarte sensibil la temperatură. La păstrăv P_{50} creşte cu circa 1 mm Hg O_2 pentru fiecare creştere de 1°C.

Funcţia Hb la nevertebrate. La unele nevertebrate Hb intervine în transportul O_2 la presiunea atmosferică; la altele, numai la presiuni scăzute, în timp ce la alte grupe poate constitui o rezervă de O_2 pentru cazuri de hipoxie.

Unele anelide trăiesc în condiţii aproape anaerobe şi totuşi prezintă Hb funcţională. La Tubifex, care trăieşte în canale de drenare stagnante, P_{50} este egal cu 0,6 mm Hg. Prin creşterea P_{O_2} apare intoxicarea cu oxigen. De asemenea, la Arenicola Hb prezintă o mare afinitate pentru O_2; P_{50} la această specie este de 1,8 mm Hg, iar saturarea – la 5–10 mm Hg O_2 (fig. 316). Efectul Bohr la Arenicola este foarte redus.

La unii crustacei sinteza de Hb este puternic stimulată de scăderea P_{O_2}. Dafniile recoltate sau crescute în ape puţin oxigenate, au culoare roşie; în ape aerate ele sînt palide. Acelaşi lucru se observă şi la larvele de chironomide sau melci (Planorbis). Totuşi, la alte nevertebrate, cum sînt anelidele sau unele moluşte, nu s-a observat o intensificare a sintezei Hb în aceste condiţii.

Unele insecte acvatice (Notonecta) prezintă celule traheale bogate în Hb. Ele ies la suprafaţă pentru a respira la fiecare 2–5 minute.

La endoparaziţi, funcţia Hb nu este clară. La unele nematode P_{50} al Hb este sub 0,05 mm Hg. Ascaris prezintă 2 Hb diferite: una în lichidul perienteric şi alta în pereţii corpului. În prezenţa unei atmosfere de N_2, Hb din pereţii corpului se

reduce, în timp ce Hb din lichidul perienteric nu suferă variaţii. Aceasta din urmă, probabil, nu intervine în transportul O_2.

Hb aflată în soluţie are o afinitate pentru O_2 mai mare decît Hb din hematii. Datele recente arată că creşterea P_{50} şi unele diferenţe ale efectului Bohr sînt determinate la mamifere de difosfoglicerat; la păsări de inozitol hexafosfat la reptile de ATP, iar peştii conţin ATP sau GTP.

Funcţia clorocruorinei. Cu toate că greutatea ei este mai mare, clorocruorina se aseamănă funcţional cu Hb. Curba de disociere a HbO_2 este sigmoidală. P_{50} este destul de ridicat (30–40 mm Hg), ceea ce permite deoxigenarea pigmentului la nivelul ţesutului şi oxigenarea lui la nivelul tentaculelor respiratorii. Capacitatea de oxigenare a sîngelui este mare (9,1 ml O_2/100 ml). Afinitatea clorocruorinei pentru CO este mai mare decît a Hb.

Sîngele de Serpula conţine atît Hb cît şi clorocruorină. Potamilla conţine clorocruorină în sînge şi Hb în muşchi. Deci, clorocruorina este un transportor de O_2, care funcţionează normal la presiuni mari de O_2.

Funcţia hemocianinei. Din punct de vedere al proprietăţilor fizice hemocianinele (Hcy) artropodelor diferă de cele ale moluştelor, dar toate leagă reversibil O_2. Fixarea unei molecule de O_2 necesită 2 atomi de Cu. Cefalopodele transportă aproape tot O_2 prin Hcy. Sîngele arterial conţine 4,27 volume O_2 % şi 3,82 volume CO_2%, iar sîngele venos – 0,37% O_2 şi 8,27% CO_2. Deci, se utilizează circa 92% din O_2 transportat prin sînge, ceea ce reprezintă cam de 3 ori mai mult decît la om. P_{50} este de circa 36 mm Hg, suficient de ridicat pentru a o face sensibilă la concentraţia O_2 din mediul extern. Creşterea concentraţiei CO_2 facilitează disocierea Hcy la nivelul ţesuturilor (efectul Bohr) şi diminuează cantitatea de O_2 legat la P_{O_2}, la care Hcy se combină cu O_2 (efectul Root).

Dintre artropode, transportul O_2 prin Hcy a fost studiat la crustacei şi la unii scorpioni. La homar P_{50} este de 6 mm Hg, atunci cînd concentraţia CO_2 este de 0,5 mm Hg şi de 25 mm Hg O_2 la 9,9 mm Hg CO_2. Sîngele din artera eferentă branhială conţine Hcy saturată în proporţie de 49%, iar cel aferent – 20%.

La crabul de uscat Caralisoma sîngele arterial conţine 1,6–1,7 volume O_2%, iar cel venos – 0,85–0,99 volume %.

La scorpioni capacitatea în O_2 a sîngelui este 1,82 volume %, iar P_{50} este 16,5 mm Hg. Efectul Bohr este normal la pH 10–8 şi inversat la pH 8–6. Efectul Bohr negativ este considerat ca o adaptare, care permite obţinerea O_2 din apele bogate în CO_2.

Funcţia hemeritrinei. La Golfingia sau Sipunculus curba de disociere a hemeritrinei (Hr) arată un P_{50} egal cu 8 mm Hg. Creşterea temperaturii deplasează curba spre dreapta. pH-ul are efect redus asupra curbei de disociere. Efectul Bohr este absent la unele animale (Sipunculus) şi prezent la altele (Lingula). Hr nu este intoxicată cu CO.

Secreţia de gaz: vezicula înotătoare

Transferul O_2 prin membranele respiratorii în sînge este determinat de gradientul de difuzie chiar şi la altitudini mari, unde P_{O_2} din mediul extern este redusă. Totuşi un număr de animale acvatice concentrează gazele în baloane sau camere de gaz speciale, aparent împotriva gradientului de presiune. O astfel de cameră de gaz este **vezicula înotătoare** a peştilor, care îndeplineşte diferite roluri: de rezonator

în auz; producerea sunetelor; sursă auxiliară de oxigen şi înainte de toate, ca organ hidrostatic în vederea menţinerii flotabilităţii. Dacă peştele care înoată la suprafaţa apei coboară brusc la o adîncime de 10 m, presiunea asupra lui creşte cu o atmosferă. Ca urmare, volumul veziculei se va reduce la jumătate, prin care se realizează o creştere a densităţii animalului, şi invers în timpul ascensiunii.

La teleosteeni, vezicula înotătoare provine din regiunea anterioară a tubului digestiv. Legătura cu esofagul (canalul pneumatic) este menţinută la unele grupe (fizostomi), prin care aerul poate trece uşor în ambele direcţii. Canalul pneumatic se află sub controlul SN vegetativ. Umplerea veziculei se realizează la suprafaţa apei prin înghiţirea aerului.

La teleosteenii mai specializaţi, şi în special la cei ce trăiesc la adîncimi mari, canalul pneumatic dispare în ontogenie (fizocliştii), iar aprovizionarea cu gaz a veziculei înotătoare depinde de sistemul de transport sangvin. Există şi peşti care prezintă atît canal pneumatic, cît şi glandă gazogenă specială (anguila), după cum există mulţi teleosteeni şi elasmobranhieni, la care vezicula lipseşte.

La peştii fizocliştii, gazul secretat în vezicule poate avea o compoziţie foarte diferită. Uneori predomină O_2 sau alteori N_2 ori CO_2. De exemplu, la scrumbia albastră 60–85% este O_2; 4–7% N_2 şi 17–37% CO_2. La unii peşti de apă dulce gazul poate fi reprezentat în proporţie de 95% prin N_2. La adîncimea de 1.000 m presiunea totală a O_2 din vezicule este de 90 atmosfere, iar în sîngele arterial este egal cu presiunea parţială a oxigenului din apă. Deci, oxigenul se transportă împotriva unui gradient de 394 ori.

Dacă dezumflăm artificial o vezicule înotătoare, timpul necesar pentru reumplerea ei este de 16–18 ore la ţipar, 48 de ore la rîndunica de mare şi 4 ore la scrumbia albastră.

De regulă, vezicula înotătoare este un sac ermetic de gaz, avînd pereţi groşi şi elastici, prin care gazul se dizolvă foarte lent sau deloc. Schimbul gazos se realizează la nivelul celor două arii specializate: **arie de resorbţie** (corpul oval sau camera posterioară) cu rol în extragerea gazului şi o **arie secretorie**, un organ gazogen, reprezentat prin glanda gazogenă şi o reţea admirabilă adiacentă (fig. 318). După cum vom vedea, această reţea vasculară formează baza morfologică a schimbului în contracurent a O_2.

Corpul oval este o pungă vasculară, localizată pe partea dorsală a veziculei şi este înconjurat de un inel muscular, care poate fi relaxat, permiţînd contactul dintre suprafaţa vasculară şi gazele din vezicule, sau contractat, prin care se separă aceste zone. Extragerarea gazului din vezicula peştilor fizocliştii depinde de resorbţia gazului de către reţeaua vasculară a camerei posterioare sau corpul oval. Intensitatea schimbului gazos depinde de diferenţa presiunilor parţiale ale gazelor, circulaţia sangvină şi capacitatea de oxigenare a sîngelui, respectîndu-se aceleaşi principii, pe care le-am găsit şi în alte zone corporale. Unii peşti fizocliştii conţin în locul corpului oval o cameră posterioară de resorbţie, separată printr-un diafragm, dar fiziologia resorbţiei gazului este aceeaşi.

Producerea gazului din vezicule are loc la nivelul **glandei gazogene**, care propriu-zis nu secretă gaz, ci concentrează gazul care i-a fost furnizat prin sîngele arterial.

Există două structuri anatomice, care permit generarea gazului: **epiteliul glandei gazogene** şi o **reţea vasculară** (reţeaua admirabilă), prin care sîngele ajunge la acest epiteliu (fig. 319).

Epiteliul secretor al glandei gazogene se caracterizează printr-o glicoliză intensă, care generează acid lactic chiar şi în condiţii de aerobioză. De asemenea,

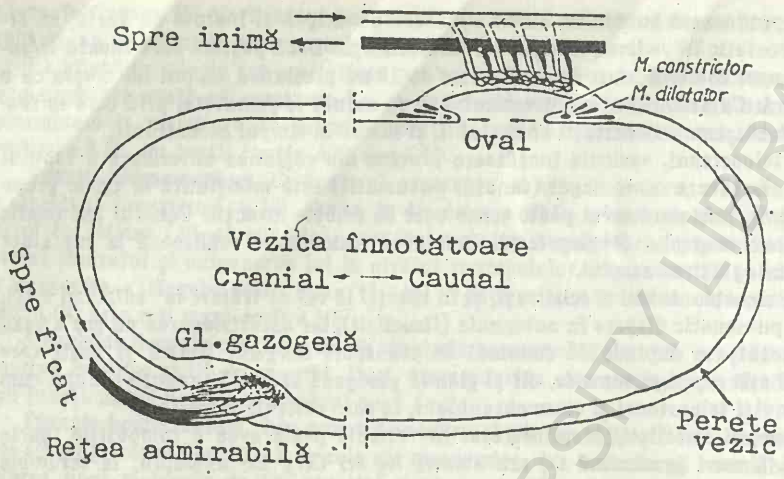


Fig. 318. Schema unei vezicule înotătoare cu glandă gazogenă și oval (După Portman)

epiteliul se caracterizează prin prezența anhidrazei carbonice, enzimă sub acțiunea căreia apare CO_2 din acid carbonic. Acidul lactic împreună cu CO_2 determină scăderea pH-ului, ceea ce determină deplasarea curbei de disociere a oxihemoglobinei spre dreapta (**efectul Bohr**). Root a observat că la pești creșterea concentrației CO_2 sau scăderea pH-ului diminuează saturarea în O_2 a Hb, chiar la presiuni foarte ridicate ale P_{O_2}. Acest efect se numește **efectul Root**, care va contribui la creșterea P_{O_2} la nivelul glandei gazogene, prin împiedicarea combinării O_2 eliberat prin efectul Bohr cu Hb.

Legat de **rețeaua admirabilă** (fig. 319 A), se remarcă capilare foarte lungi cu pereți subțiri, aranjate paralel între ele la o distanță ce nu depășește 1,5 mm. Aceste capilare sînt cele mai mari din tot regnul animal, măsurînd 4–25 mm în lungime la diferite specii (pentru comparații indicăm că la nivelul mușchilor scheletici lungimea lor e de 0,5 mm). Cu cît peștele trăiește la adîncime mai mare, lungimea capilarelor crește. La țipar, rețeaua capilară conține 200.000 capilare, avînd o lungime totală de 800 m.

Să vedem cum acționează aceste două structuri – epiteliul secretor și rețeaua admirabilă – în vederea concentrării gazului în veziculă. Kuhn a demonstrat că rețeaua admirabilă eliberează gazele, care sînt depuse în veziculă sub presiune mare, prin **mecanismul multiplicării în contracurent.** Același mecanism îl regăsim și la nivelul nefronului în vederea concentrării urinei. Mecanismul funcționează astfel: sîngele curge inițial prin capilare arteriale, prin epiteliul secretor al glandei gazogene și apoi prin capilare venoase. Acidul lactic și CO_2, produși în epiteliul secretor, acidifică sîngele venos ce se reîntoarce de la glandă (B, fig. 319). Scăderea pH-ului și creșterea P_{CO_2} eliberează O_2 de pe Hb_4O_8 din sîngele venos (efectul Bohr), prin care P_{O_2} din sîngele venos crește. P_{O_2} crescută, determină difuzia O_2 în capilarele arteriale; concomitent difuzînd lactatul și CO_2 (v.: săgețile în B). În acest mod, sîngele arterial o dată ce se apropie de epiteliul glandei, se îmbogățește cu O_2 și lactat. Cînd sîngele circulă prin epiteliul secretor al glandei, se îmbogățește cu lactat și CO_2, ceea ce mărește și mai mult P_{O_2}, determinînd difuzia lui

B.C.U. „M. EMINESCU" IA
BIOLOGIE

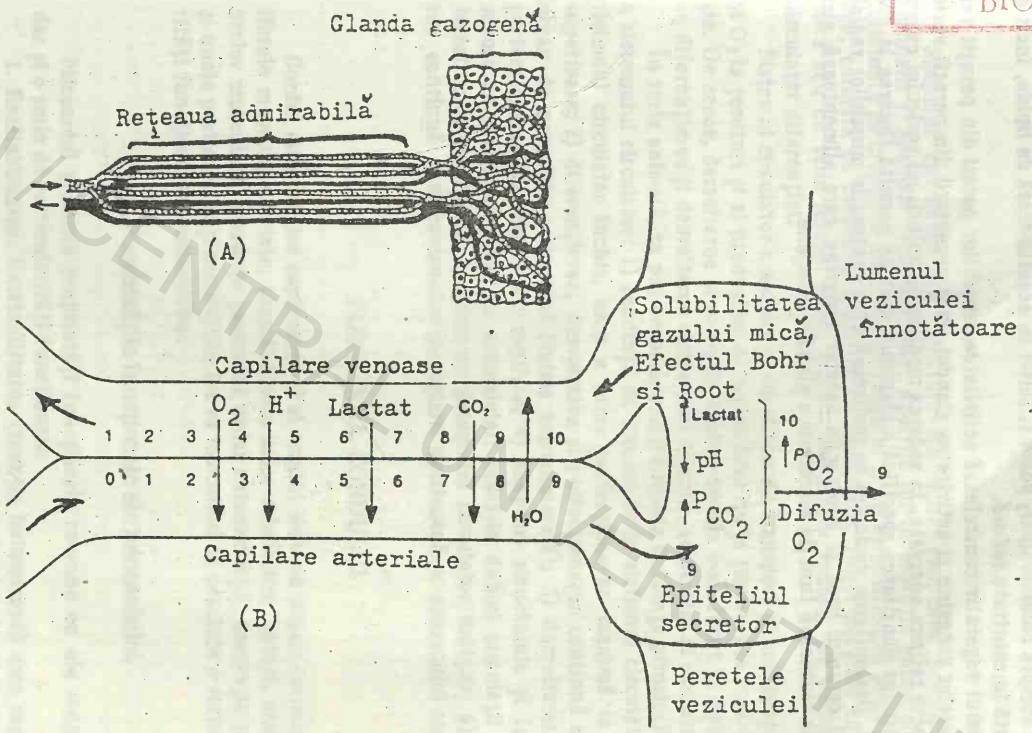


Fig. 319. A — schema unei porțiuni a glandei gazogene și a rețelei admirabile; B — reprezentarea evenimentelor care se desfășoară la nivelul rețelei admirabile și glandei gazogene în timpul producerii O_2 secretat în veziculă. Săgețile mici din dreapta indică creșterea sau scăderea indicelui respectiv. Săgețile mari de la nivelul rețelei sangvine arată gradientul de difuzie. Săgețile curbate indică sensul de curgere a sîngelui (Hoar și Eckert)

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

în veziculă. În afara efectului Bohr şi Root, la creşterea P_{O_2} contribuie şi diminuarea solubilităţii O_2 în sînge.

Vezicula înotătoare a unor peşti ce trăiesc la mari adîncimi, prezintă o masă de lipide, formată din fosfolipide şi colesterol în proporţie de 1 : 1; glanda lor gazogenă secretă colesterol. O_2 poate fi solvit în această masă de lipide, încît gazul liber există în cantitate redusă.

Sistemul vegetativ controlează activitatea muşchilor netezi din pereţii veziculei, capilarelor sangvine şi activitatea glandei. Presoreceptorii din pereţii veziculei iniţiază acte reflexe adecvate, în vederea modificării volumului veziculei cu scopul de a determina densitatea specifică a corpului, care să permită flotarea la adîncimea dată. Dezumflarea veziculei se realizează prin contracţia muşchilor radiali de la nivelul corpului oval şi contracţia vaselor sangvine care alimentează glanda. Vagotomia blochează funcţia secretorie a glandei gazogene.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul XXII

FIZIOLOGIA CIRCULAŢIEI

Sistemul circulator este alcătuit din două elemente principale: lichidul circulant şi aparatul cardiovascular. Apariţia lui în evoluţia animalelor a fost determinată de creşterea dimensiunii corpului şi de intensificarea proceselor metabolice, corelată cu creşterea gradului de mobilitate. Nevertebratele cu talie foarte mică sau cu talie relativ mare, dar cu mobilitate redusă, nu posedă un sistem circulator diferenţiat.

Sistemul circulator a apărut ca un sistem de transport al substanţelor nutritive şi O_2 la ţesuturi şi al produşilor de metabolism de la ţesuturi la organele de excreţie. De aceea, dezvoltarea şi evoluţia acestui sistem s-au făcut în strînsă corelaţie cu diferenţierea şi dezvoltarea sistemului digestiv, respirator şi excretor.

În seria animală, se pot desprinde următoarele tendinţe principale de evoluţie a sistemului circulator: 1) tendinţa de trecere de la sistemul circulator deschis la sistemul circulator închis, care a atins perfecţionarea maximă la vertebratele superioare; 2) diferenţierea, dezvoltarea şi perfecţionarea continuă a unui singur organ de propulsie a sîngelui (inima tetracamerală); 3) dezvoltarea continuă şi perfecţionarea sistemului de capilare; 4) adaptări structurale şi funcţionale în raport cu mediul de viaţă al animalelor: apariţia dublei circulaţii la animalele terestre; 5) apariţia şi dezvoltarea sistemului circulator limfatic; 6) perfecţionarea continuă a mecanismelor de reglare extrinsecă a aparatului cardiovascular.

FIZIOLOGIA CORDULUI

Cordul mamiferelor superioare şi al omului este un organ cavitar, alcătuit din fibrele musculare striate, asemănătoare celor scheletice. Totuşi, aranjamentul fibrelor musculare, prezenţa ţesutului nodal autoexcitabil, inervaţia pur vegetativă şi unele particularităţi metabolice fac ca miocardul să prezinte o serie de particularităţi funcţionale caracteristice.

Proprietăţile funcţionale ale miocardului

Miocardul prezintă proprietăţi funcţionale comune cu ale muşchilor striaţi, dar şi o serie de particularităţi funcţionale.

1. **Excitabilitatea.** Excitabilitatea **(funcţia batmotropă)** este capacitatea miocardului în repaus de a răspunde la diferiţi excitanţi prin apariţia potenţialului de acţiune, urmată de contracţie.

Spre deosebire de muşchii scheletici, miocardul prezintă două particularităţi esenţiale: **inexcitabilitatea periodică** de lungă durată şi valabilitatea **legii „tot sau nimic"** la întregul organ.

Legea inexcitabilităţii periodice. În fibra miocardului, potenţialul de repaus are o valoare de circa −90 mV. Valoarea pragului de excitare se obţine cînd fibra

musculară se depolarizează la −55, −60 mV; cînd apare potențialul de acțiune. Potențialul de acțiune are o durată relativ mare (circa 300 msec), iar repolarizarea se produce după apariția unui **platou**, cu durata de cca 200–250 msec., în timpul căruia fibra se menține depolarizată.

În cursul desfășurării potențialului de acțiune fibrele miocardice sînt refractare la acțiunea oricărui alt stimul. Excitabilitatea revine la valoarea potențialului de repaus la sfîrșitul repolarizării trecînd printr-o fază supranormală.

Se descriu mai multe faze în evoluția excitabilității miocardice (fig. 320): 1) **perioada refractară absolută** (PRA) durează din momentul declanșării potențialului de acțiune și pînă cînd repolarizarea atinge valori cu puțin peste prag (−50 – −60 mV). În această perioadă celula nu poate fi excitată indiferent de intensitatea excitantului; 2) **perioada răspunsului local gradat** (PRL), care urmează imediat perioadei refractare absolute, împreună cu care formează **perioada refractară efectivă**. Excitanții aplicați în această perioadă pot determina răspunsuri locale gradate, dar nu declanșează potențiale de acțiune, indiferent de intensitatea lor; 3) **perioada refractară relativă** în care țesutul răspunde la excitanți cu valoare supraliminară. Împreună cu primele două faze, perioada refractară relativă formează **perioada refractară totală**; 4) **perioada supranormală** (PSN) începe imediat ce repolarizarea a depășit valoarea pragului de repaus. În această perioadă fibra răspunde la stimuli cu intensitate redusă (sub prag) prin potențiale de acțiune cu ascensiune și amplitudine submaximale; 5) **perioada de revenire completă** include fazele enumerate, pînă în momentul în care potențialul de repaus este stabil, iar potențialele de acțiune evoluează normal.

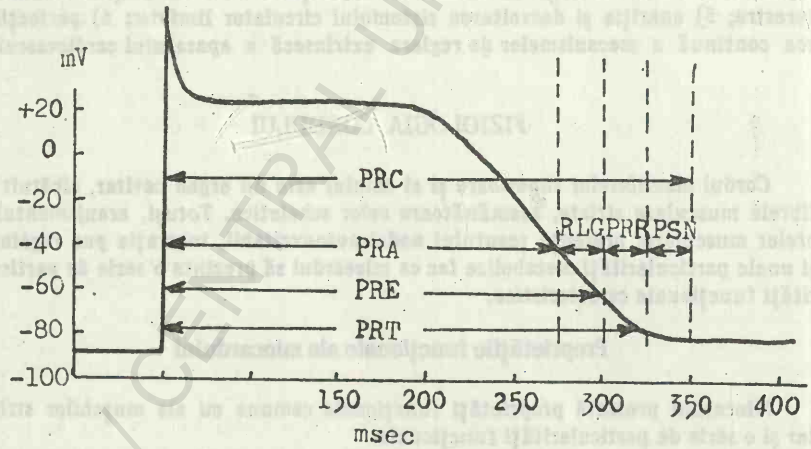


Fig. 320. Modificările excitabilității fibrei miocardice în cursul potențialului de acțiune. Sînt indicate perioada refractară absolută (PRA), relativă (PRR), efectivă (PRE), totală (PRT), perioada de revenire completă (PRC), perioada supranormală (PSN): răspunsul local gradat (RLG)

Existența perioadei refractare, descrisă și sub denumirea de **„legea inexcitabilității periodice a inimii"**, explică **imposibilitatea tetanizării** mușchiului cardiac și favorizează activitatea ritmică a inimii. Inima selacienilor este tetanizabilă.

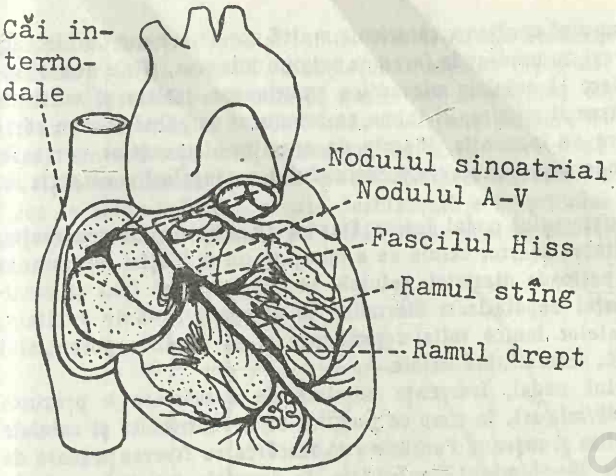


Fig. 321. Sistemul excitoconductor al inimii la om (Guyton)

Extrasistola. Datorită inexcitabilităţii periodice, miocardul nu răspunde la numeroşi stimuli de origine extranodală (cardiaci sau extracardiaci de natură reflexă). Dacă aceşti stimuli survin în perioada diastolei, înaintea stimulului normal de origine nodală, ei pot determina o depolarizare precoce a miocardului, urmată de o sistolă în afara ritmului normal. Această **extrasistolă**, prin propria sa perioadă refractară, împiedică apariţia sistolei, care trebuia să apară la stimulul nodal imediat următor. Ca urmare, apare o **pauză compensatoare**, după care se produce sistola cardiacă ca răspuns la al doilea stimul nodal normal. Rareori, cînd extrasistola se plasează exact la jumătatea distanţei dintre două depolarizări, nu mai apare pauză compensatoare (extrasistola „adevărată"). Extrasistole pot apare şi în inima normală (reflexe abdominale, stimularea cerebrală, exces de alcool, cafea, fumat, anxietate, oboseală excesivă, diferite droguri).

„Legea tot sau nimic": dacă excitanţii subliminari determină doar răspunsuri gradate locale, care nu se propagă şi nu pot iniţia o sistolă, excitanţii liminari şi supraliminari determină un răspuns maximal (potenţialul de acţiune propagat şi sistola), a cărui amplitudine şi durată nu depinde de intensitatea excitantului.

2. **Automatismul (ritmicitatea) cardiac.** Inima îşi continuă activitatea ritmică contractilă chiar dacă este izolată de orice influenţe nervoase şi umorale, prin scoaterea sa din organism. Capacitatea celulelor cardiace de a genera spontan impulsuri se numeşte **automatism.** În condiţii normale, această proprietate apare la celulele specializate aparţinînd **sistemului nodal**, în care se iniţiază ritmul cardiac. Descărcînd automat impulsuri, ce se propagă în miocard determinînd contracţia, aceste celule constituie adevăraţi „pace-makeri" cardiaci, ce se comportă ca un sistem veritabil de aprindere. În condiţii fiziologice, pace-maker-ul cardiac dominant este reprezentat de celulele **modulului sinoatrial** şi alte celule atriale (căi internodale, zona prejoncţională a nodului atrio-ventricular). Restul celulelor sistemului nodal (nodul atrio-ventricular, fasciculul Hiss, reţeaua Purkinje) reprezintă pace-makeri latenţi, intrînd în acţiune doar în absenţa influenţelor sinusale. În anumite condiţii anormale şi alte celule miocardice, care nu sînt pace-makeri, pot manifesta automatism (fig. 321).

Originea automatismului cardiac a constituit multă vreme subiect de discuţii. Astăzi dispunem de dovezi numeroase în favoarea originii miogene, şi nu neurogene a automatismului cardiac: 1) celulele miocardice embrionare, izolate şi cultivate „in vitro" prezintă contracţii ritmice; 2) inima embrionului de găină începe să se contracte după 8–36 ore de incubaţie, înainte de apariţia elementelor nervoase; 3) lezarea elementelor nervoase din peretele miocardului nu suprimă contracţia lui ritmică.

Faptul că celulele sistemului nodal descarcă automat impulsuri de contracţie, se explică prin incapacitatea acestor celule de a menţine un potenţial membranar de repaus constant. În perioada diastolei, celulele se depolarizează lent şi continuu. Cînd datorită acestei depolarizări diastolice se atinge pragul de excitare, începe deschiderea canalelor ionice voltaj-dependente şi se produce potenţialul de acţiune, ce se propagă, determinînd sistola.

La nivelul sistemului nodal, frecvenţa maximă de descărcare o prezintă nodulul sino-atrial (70–80/minut), în timp ce nodulul atrio-ventricular şi celulele Purkinje din fasciculul Hiss şi reţeaua Purkinje vor descărca cu frecvenţe joase de 40–60/minut şi respectiv 20–40/minut, în funcţie de duratele tot mai mari ale depolarizărilor diastolice corespunzătoare. În condiţii normale, ritmul cardiac este impus de structura cu cea mai mare frecvenţă de descărcare, adică de nodulul sinoatrial (**ritm sinusal**). Restul formaţiunilor nu pot impune ritmul propriu ţesutului miocardic, deoarece, primind potenţialul de acţiune propagat din nodulul sino-atrial, se vor depolariza, declanşînd potenţiale de acţiune înainte de a ajunge la sfîrşitul depolarizării diastolice. În aceste condiţii fiziologice, nodulul atrio-ventricular are rolul de a întîrzia propagarea impulsului de la atrii la ventricule; fasciculul Hiss şi reţeaua Purkinje joacă mai ales rol de conducere, în timp ce nodulul sino-atrial este pace-maker-ul fiziologic dominant cardiac. Doar în condiţii experimentale sau patologice, cînd nodulul sino-atrial e distrus sau inactivat (aceste structuri sînt foarte sensibile în special la ischemie) nodulul atrio-ventricular preia comanda frecvenţei cardiace (**ritm nodal**). Cînd şi acesta e scos din funcţie, apare **ritmul idioventricular**, generat de fasciculul Hiss şi chiar de reţeaua Purkinje.

Stimularea parasimpatică şi acetilcolina reduc frecvenţa cardiacă, prelungind durata depolarizării diastolice şi mărind valoarea potenţialului diastolic maxim (hiperpolarizarea). Aceasta se explică prin faptul că receptorii M (muscarinici) stimulaţi cresc conductanţa membranei pentru K^+. Simultan se produce şi o scădere a excitabilităţii. Stimularea simpaticului creşte frecvenţa cardiacă prin scăderea depolarizării diastolice. Acest efect se explică prin faptul că stimularea simpaticului, în special a receptorilor beta-adrenergici, grăbeşte inactivarea canalelor de K^+ şi accelerează transportul activ al Na^+–K^+ determinînd influxul de K^+.

3. **Conductibilitatea** (funcţia dromotropă). Potenţialul de acţiune, cu originea în nodulul sino-atrial, se propagă prin miocardul adult atrial cu o viteză de circa 0,3 m/sec. Viteza de conducere este mărită prin unele fibre musculare atriale, care formează **căile internodale**, avînd o viteză de conducere de circa 1 m/sec, care contribuie şi la transmiterea excitaţiei în nodulul atrio-ventricular (fig. 321). La nivelul nodulului atrio-ventricular, conducerea este lentă şi decrementială, atingînd, în funcţie de zonă, viteze de 0,02–0,1 m/sec., pentru un timp de conducere de 80–120 msec.

Întîrzierea propagării la acest nivel asigură terminarea sistolei atriale, înaintea începerii sistolei ventriculare. În acest mod se asigură umplerea ventriculară

completă. În fasciculul Hiss şi ramurile sale, fibrele Purkinje asigură viteze mari de conducere (1,2–2 m/sec.). Potenţialul de acţiune invadează aproximativ sincron zona subendocardică ventriculară, după care propagarea continuă spre epicard.

Invazia ventriculelor de către unda de depolarizare are loc într-o secvenţă bine definită, fiind direcţionată în general de la vîrf spre bază (favorizînd golirea).

4. **Contractilitatea (funcţia inotropă).** Mecanograma unei singure contracţii cardiace se aseamănă cu o secusă desfăşurată a muşchiului scheletic (fig. 322). Contracţiile se numesc **sistole,** iar relaxările se numesc **diastole.**

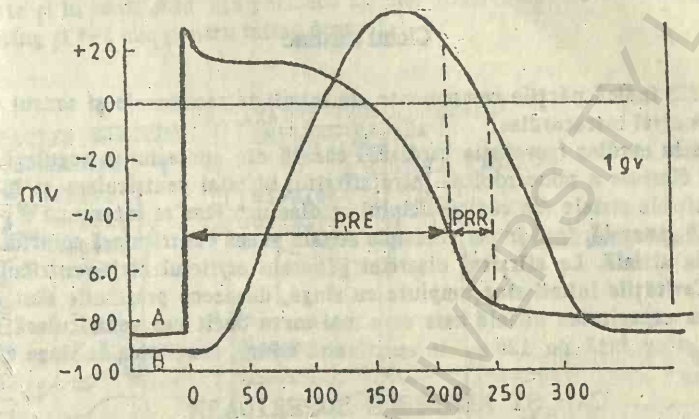


Fig. 322. Relaţia dintre potenţialul de acţiune (A) şi contracţia izometrică (B) într-un fragment de muşchi papilar. Vîrful tensiunii de contracţie este depăşit înaintea perioadei refractare efective (PRE). PRR – perioada refractară relativă (Haulică)

Contractilitatea se realizează cu participarea a 3 sisteme intracelulare: **sistemul de cuplare** al excitaţiei cu contracţia (reticulul sarcoplasmic şi sistemul T de tuburi), **sistemul contractil** (miofilamentele) şi **sistemul energogen** (mitocondria). Avînd o structură sarcomerică asemănătoare cu cea a muşchilor striaţi roşii şi o organizare sinciţială ca în unii muşchi netezi, fibrele miocardice îşi desfăşoară activitatea contractilă prin mecanisme asemănătoare, dar cu particularităţi funcţionale specifice.

Sursa principală de energie în cursul activităţii cardiace este reprezentată de ATP. La nivelul muşchiului cardiac, refacerea ATP-ului utilizat pe seama creatinfosfatului şi a glucolizei anaerobe are o importanţă redusă datorită absenţei enzimelor necesare. Sursa principală de ATP rămîne fosforilarea oxidativă mitocondrială, cuplată cu lanţul respirator. În fibra musculară cardiacă, sursa majoră de acetil CoA este reprezentată de acizii graşi liberi (AGN). În mod secundar, miocardul poate utiliza şi acidul lactic şi glucoza din sînge.

Intensitatea reacţiilor metabolice intracelulare la nivelul miocardului este controlată de raportul ATP/ADP. Excesul de ADP stimulează în final fosforilarea oxidativă. Excesul de ATP acţionează frenator. Alt factor de control metabolic ar fi aportul de O_2. Insuficienţa de O_2 determină scăderea cantităţii de ATP şi un exces de adenozină, care inhibă acil CoA – sintetaza. În acest mod scade utilizarea AGN şi se produce un efect inotrop negativ protector. Contractilitatea este

redusă pentru a se adapta oxigenării locale, evitîndu-se astfel necroza celulară.

5. **Tonicitatea (funcţia tonotropă).** Este o proprietate a miocardului de a păstra o anumită tensiune a pereţilor musculari şi în timpul diastolei. Persistă şi după denervarea sau scoaterea inimii din organism. La realizarea tonusului cardiac participă două componente: o componentă intrinsecă reprezentată de tensiunea elementelor contractile şi elastice şi o componentă extrinsecă reprezentată de influenţele nervoase vegetative, în special de tonusul simpatic. În simpatotonii tonusul cardiac creşte.

Ciclul cardiac

Fig. 323 indică părţile componente ale inimii tetracamerale şi sensul curgerii sîngelui la nivel intracardiac.

Un **ciclu cardiac** (revoluţia cardiacă) constă din succesiunea regulată a unei **sistole şi diastole** a miocardului. Între sfîrşitul sistolei ventriculare şi începutul unei noi sistole atriale din cadrul ciclului cardiac următor se interpune o perioadă de **diastolă generală**, fază în care diastola atrială şi cea ventriculară coincid.

Sistola atrială. La sfîrşitul diastolei generale orificiul atrio-ventricular este deschis. Cavităţile inimii sînt umplute cu sînge, deoarece presiunile sînt sensibil egale. Cum capacitatea atrială este ceva mai mare decît cea ventriculară (140 ml în atriul stîng faţă de 120 ml în ventriculul stîng), cantitatea de sînge aflată în

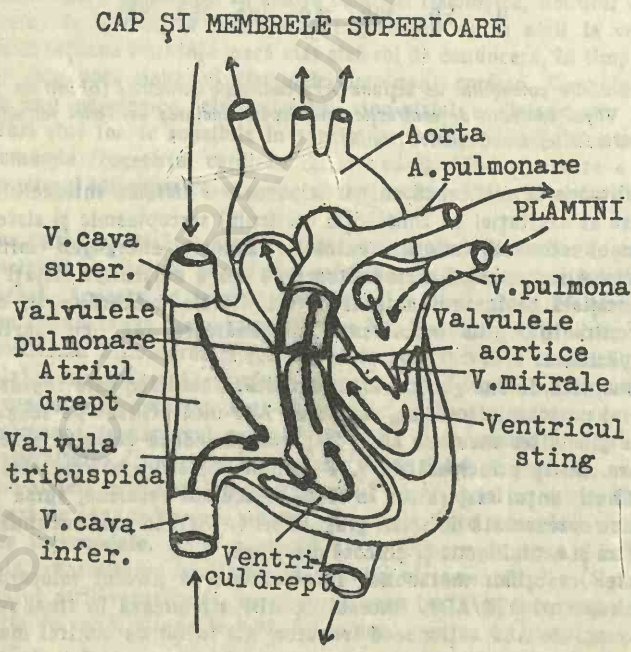


Fig. 323. Structura inimii şi irigaţia intracardiacă (Guyton)

atrii este suficientă pentru a asigura umplerea ventriculară completă. Din punct de vedere fiziologic, caracterizarea unui ciclu cardiac începe cu sistola atrială. Ea apare ca urmare a undei de depolarizare, apărută la nivelul nodulului sino-atrial, care se răspîndeşte prin toată masa atrială, evidenţiată prin unda P de pe electrocardiogramă (ECG), determinînd contracţia atriilor. Sistola atrială, care durează 0,1–0,15 sec., determină umplerea completă a ventriculelor, contribuind cu circa 30% din volumul diastolic final ventricular. Restul de 70% din volumul ventriculelor a fost umplut în perioada diastolei generale (circa 0,4 sec.) ca urmare a curgerii pasive a sîngelui din atrii în ventricule. Creşterile presiunilor din atrii, care sînt reflectate şi în ventricule, din perioada sistolei atriale, sînt de 6–8 mm Hg pentru atriul stîng şi 4–6 mm pentru inima dreaptă.

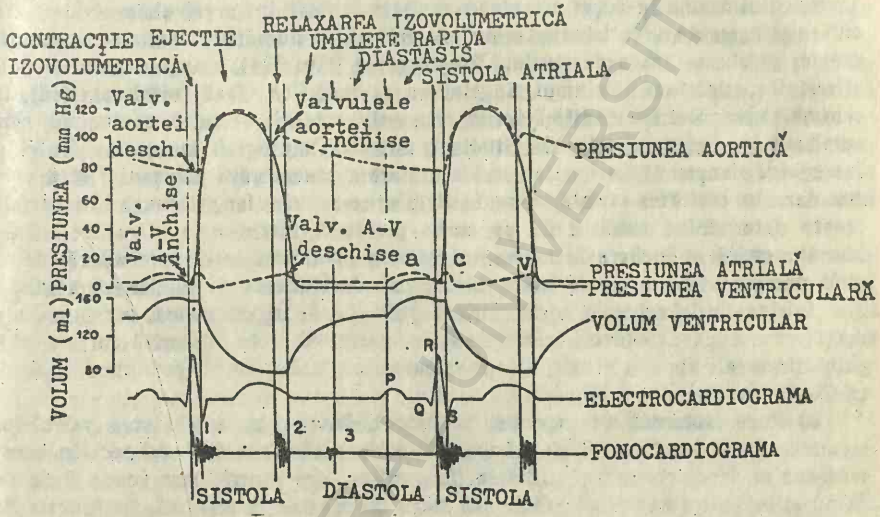


Fig. 324. Evenimentele din cadrul unui ciclu cardiac, indicînd presiunea atriului stîng, ventriculului stîng, presiunea din aortă, volumul ventriculului, ECG şi fonocardiograma (Guyton)

Creşterea presiunii din atrii se exercită nu numai în sens anterograd, spre ventricule, ci şi în sens retrograd, spre venele afluente, reprezentînd un obstacol ce se opune curgerii libere a sîngelui din vene în atrii. La sfîrşitul sistolei atriale, muşchiul atrial se relaxează şi presiunea intraatrială scade, unda a de pe curba presiunii atriale (fig. 324) luînd un curs descendent. În acest moment presiunea intraatrială tinde să se reducă sub valorile presiunii intraventriculare. Ca urmare, sîngele ventricular începe să se întoarcă spre atrii, determinînd aşa-zisa închidere „precoce" a valvulei atrio-ventriculare, care precedă cu foarte puţin depolarizarea (complexului QRS de pe ECG) şi sistola ventriculară. În timpul sistolei atriale valvulele atrio-ventriculare sînt deschise, dar cupele lor nu sînt împinse total spre peretele ventricular, ci plutesc într-o poziţie intermediară. Această poziţie este rezultatul echilibrului ce se stabileşte între presiunea exercitată de fluxul de sînge ce vine din atrii şi presiunea exercitată pe faţa ventriculară de vîrtejurile care,

reflectate de peretele ventricular, tind să închidă valvulele. Alipirea presistolică a valvulelor nu este completă, perfectîndu-se abia în momentul sistolei ventriculare.

Sistola ventriculară. Datorită întîrzierii conducerii atrio-ventriculare la nivelul nodului atrio-ventricular, contracţia ventriculară începe după terminarea sistolei atriale. Tot datorită particularităţilor de conducere, depolarizarea şi contracţia ventriculară încep de la vîrf şi progresează spre bază. **Durata sistolei** ventriculare este de 0,27–0,3 sec., iar a diastolei ventriculare, de 0,5 sec.

În desfăşurarea sistolei ventriculare se descriu mai multe faze:

a) **Faza izovolumetrică**, de punere în tensiune, are o durată de cca 0,05 sec. În momentul în care depolarizarea a cuprins vîrful inimii (unda R de pe ECG), începe contracţia ventriculară. Presiunea intraventriculară creşte şi, depăşind presiunea din atrii, determină închiderea completă a valvulelor atrio-ventriculare. Ventriculul devine în acest moment o cavitate închisă între valvulele atrio-ventriculare şi sigmoide de la baza arterelor. Pe măsură ce numărul fibrelor contractante creşte, presiunea intraventriculară creşte rapid (fig. 324), atingînd maximum la sfîrşitul acestei faze. Volumul sîngelui nu se modifică (**fază izovolumetrică**), în schimb ventriculul îşi modifică forma prin reducerea diametrului transversal, concomitent cu creşterea celui longitudinal, datorită împingerii în sus a valvulei şi întregului planşeu atrio-ventricular. Ca urmare a proeminării planşeului atrio-ventricular spre cavitatea atrială, volumul atriului se reduce, iar presiunea intraatrială creşte determinînd unda c de pe curba presiunii intraatriale (fig. 324). Faza izovolumetrică se încheie în momentul în care presiunea intraventriculară, depăşind presiunea din arterele mari, determină deschiderea valvulelor sigmoide şi ejecţia sîngelui în arterele aorta sau cea pulmonară. În acest mod, presiunea din aortă, care a scăzut continuu încă de la începutul diastolei, datorită curgerii sîngelui din artere spre periferie, atinge valoarea cea mai scăzută (presiunea diastolică-65–70 mm Hg) (fig. 324).

b) **Faza izotonică** (de ejecţie, evacuare), începe cu deschiderea valvulelor sigmoide de la baza aortei şi pulmonarei şi durează circa 0,27–0,3 sec. În acest moment se depolarizează şi ultimele fibre miocardice ventriculare (unda S de pe ECG) şi muşchiul ventricular dezvoltă forţa de contracţie maximă. În funcţie de variaţiile presionale şi ale fluxului sangvin ejectat în cursul fazei izotonice, au fost descrise două perioade succesive: faza de ejecţie rapidă şi faza de ejecţie lentă.

Faza de ejecţie rapidă: imediat după deschiderea valvulelor sigmoide, propulsia sîngelui din ventricul în arterele mari depăşeşte cu mult curgerea sîngelui din aortă spre periferie. Din acest motiv, presiunea intraventriculară creşte rapid odată cu cea din artere, atingînd valoarea maximă sistolică (120–140 mm Hg în aortă şi 20–25 mm Hg în pulmonară) şi menţinîndu-se la valori puţin mai mari în ventricule. Această perioadă durează circa 0,09–0,11 sec. Viteza de ejecţie a sîngelui în aortă creşte rapid, atingînd valoarea de 1 mm/sec.

Faza de ejecţie lentă: din momentul în care curgerea sîngelui din aortă spre periferie începe să depăşească fluxul de sînge ejectat de ventricul, presiunea ventriculară scade uşor sub valoarea celei din aortă. Deşi are loc împotriva unui gradient presional inversat, evacuarea sîngelui continuă, probabil, sub acţiunea unei forţe inerţiale, cu o viteză ce se reduce treptat. Presiunile ventriculară şi aortică se reduc şi ele. Această fază durează circa 0,15–0,20 sec., încheind sistola ventriculară.

Evacuarea sîngelui ventricular se realizează, în această etapă, prin micşorarea semnificativă a volumului cavităţii ventriculare, cu circa 50–70%. De la un volum

de 150–200 ml, la sfîrşitul diastolei se ajunge la un volum telesistolic (sfîrşitul sistolei) de 50–70 ml. Diferenţa de 100–130 ml corespunde volumului sangvin ejectat.

Unda pozitivă v a presiunii atriale, care se produce spre sfîrşitul contracţiei ventriculare, se datorează unui aflux uşor de sînge venos în atrii, în timpul cît valvulele atrio-ventriculare erau închise. În diastola ventriculară, cînd valvulele atrio-ventriculare se deschid, datorită curgerii sîngelui în ventricule, unda v dispare.

Diastola generală. Are o durată de 0,4 sec. şi începe în momentul în care fibrele miocardice complet repolarizate încep să se relaxeze. Ea se desfăşoară în mai multe faze:

a) protodiastola marchează începutul relaxării ventriculare, care determină începerea scăderii presiunii intraventriculare. Ca urmare se produce un scurt flux retrograd al sîngelui din artere în ventricule, care închide valvulele sigmoide.

b) relaxarea izovolumetrică durează 0,04–0,06 sec. Valvulele sigmoide şi atrio-ventriculare fiind închise, ventriculul este din nou o cavitate izolată. Relaxarea peretelui ventricular determină scăderea rapidă a presiunii intraventriculare, la valori foarte scăzute, în jur de sau chiar 0 mm Hg (vid postsistolic). În această perioadă, în interiorul ventriculelor rămîne o cantitate de sînge neevacuat în timpul sistolei (volum restant sau postsistolic), care reprezintă 30–50% din volumul total (presistolic sau telediastolic), adică 50–70 ml sînge la un adult sănătos.

c) relaxarea izotonică. În timp ce presiunea intraventriculară scade, presiunea atrială creşte. În momentul în care se atinge vîrful undei v atriale, cele două presiuni se intersectează, presiunea intraventriculară coboară sub nivelul celei atriale. Ca urmare, valvulele atrio-ventriculare se deschid şi începe curgerea sîngelui din atrii în ventricule, care va continua pasiv pe toată durata diastolei generale. Umplerea ventriculară evoluează în două etape:

1) umplerea ventriculară rapidă durează 0,11 sec. Sîngele acumulat în atrii în perioada sistolei ventriculare, curge rapid în ventricule. Ca urmare, presiunea atrială scade abrupt (unda negativă v de pe auriculogramă).

2) umplerea ventriculară lentă începe din momentul în care presiunile din atrii şi ventricule s-au egalat, durînd pînă la începutul unei noi sistole atriale. Influxul de sînge în cavitatea comună atrio-ventriculară este foarte lent; în această perioadă continuă să se scurgă în ventricule sîngele care pătrunde în atrii din vene. Această perioadă a diastolei, cînd influxul sîngelui în ventricule este aproape staţionar, se numeşte diastasis.

În ultima treime a perioadei de diastolă ventriculară, atriile se contractă împingînd sîngele în ventricule. Contracţiile atriilor sînt răspunzătoare pentru circa 20–30% din volumul sîngelui, care ajunge în ventricule.

Zgomotele cardiace

În cursul activităţii mecanice a inimii sînt generate zgomote. Într-o descriere sumară, este vorba de succesiunea a două zgomote: zgomotul I urmat de o scurtă perioadă de linişte („mica tăcere" 0,2 sec.) după care se produce zgomotul II (diastolic, primul se numeşte şi zgomot sistolic), urmat de un nou interval („marea tăcere" – 0,4 sec.) pînă la zgomotul I din ciclul următor.

Zgomotul I (sistolic) este un zgomot grav, prelungit şi puternic cu o durată de circa 0,14 sec. Este format din 9–13 oscilaţii cu o frecvenţă variabilă. La geneza

acestor vibraţii participă sîngele, miocardul şi valvulele cardiace. Vibraţiile sonore apar fie ca urmare a accelerării bruşte a sîngelui, fie ca urmare a frînării (decelerării) bruşte a sîngelui ce întîlneşte un obstacol (perete, valvulă). În ambele cazuri se creează curenţi turbionari ce produc vibraţii, la care se adaugă vibraţia obstacolului (peretele muscular relaxat sau contractat, valvule închise). Oscilaţiile zgomotului I formează trei grupuri ce se succed în timp şi cu origini diferite.

– **grupul iniţial** se datorează **accelerării sîngelui** ventricular spre atrii, la începutul sistolei ventriculare;

– **grupul principal** este format dintr-o componentă **valvulară**, generată de oprirea bruscă a sîngelui accelerat spre atrii, în momentul închiderii valvulelor atrio-ventriculare, cînd presiunea intraventriculară începe să crească; a doua, componenta **sangvină** ce se asociază cu deschiderea valvulelor sigmoide şi se datorează ejecţiei iniţiale a sîngelui în aortă. Întîlnind rezistenţa coloanei de sînge, existentă în trunchiul arterial, acest jet iniţial este brusc decelerat;

– **grupul terminal** de oscilaţii este generat de turbulenţa jetului de sînge propulsat continuu prin aortă şi de turbulenţa pulmonară.

Zgomotul II (diastolic) este un zgomot scurt, clar, lovit, care apare la începutul diastolei ventriculare, imediat după vîrful undei T de pe ECG, în momentul în care pe înregistrarea presiunii aortice se înregistrează accidentul dicrot (fig. 325). Are o durată pînă la 0,05 sec. şi e format din 4–5 oscilaţii, ce pot fi grupate în:

– un **grup iniţial** format din oscilaţii de joasă frecvenţă (inaudibile), determinate de decelerarea şi întoarcerea fluxului sangvin spre ventricule, înaintea închiderii valvulelor sigmoide;

– un **grup principal** generat de închiderea şi tensionarea bruscă a valvulelor sigmoide, care determină frînarea bruscă a coloanei de sînge, îndreptată spre ventricul. Aceste vibraţii se transmit prin inelele valvulare şi muşchiului ventricular.

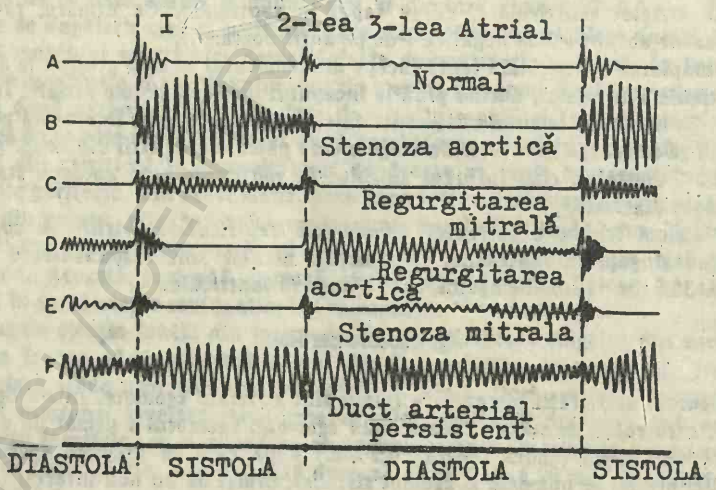


Fig. 325. Fonocardiograma unei inimi normale şi în condiţii patologice (Guyton)

Zgomotul III (diastolic) poate fi auzit uneori la adolescenți și tineri, ca un zgomot slab, ce apare în zona apexului, la circa 0,08 sec. după al doilea zgomot. Apare în momentul deschiderii valvulelor atrio-ventriculare, cînd sîngele ce trece rapid din atriile pline în ventricule relaxate, este decelerat de contactul cu peretele ventricular;

Zgomotul IV (atrial) este inaudibil, coincide cu sfîrșitul undei P de pe ECG. Are origine în atriile ce se contractă și în ventricule, datorate decelerării bruște a sîngelui, care a fost accelerat în atrii, sau închiderii presistolice a valvulelor atrio-ventriculare (fig. 325).

Debitul cardiac

La fiecare sistolă, din fiecare ventricul (ambii ventriculi avînd o capacitate identică), inima pompează circa 70–90 ml sînge, care reprezintă debitul sistolic (DS). Debitul cardiac (DC) rezultă din produsul DS × frecvența cardiacă/minut. La un ritm sinusal normal, de cca 70 bătăi/minut, DC e egal cu 5–6 l de sînge, atît în marea, cît și în mica circulație. Creșterile în limitele fiziologice ale frecvenței cardiace vor determina creșteri ale debitului cardiac, iar scăderile vor acționa în sens invers. La rîndul său, debitul sistolic va fi condiționat de umplerea diastolică a ventriculului și de ejecția sistolică a sîngelui. Umplerea diastolică crescută determină mărirea DS și prin aceasta a DC. Umplerea diastolică depinde pe de o parte de presiunea de umplere, determinată de întoarcerea venoasă și volumul postsistolic din sistola precedentă. Pe de altă parte, umplerea ventriculului e condiționată și de complianța (distensibilitatea) peretelui ventricular. Creșterea întoarcerii venoase (efort fizic) sau creșterea volumului sîngelui postsistolic (creșterea presiunii arteriale), prin care se mărește umplerea diastolică, măresc DC. În schimb, scăderea umplerii diastolice prin reducerea complianței peretelui (scleroza miocardică, pericardită, expir) determină scăderi ale DC. Ejecția sistolică, direct proporțională cu DC, este influențată de contractilitatea miocardului și rezistența periferică (presiunea arterială) care i se opune.

Efortul fizic determină creșteri ale debitului cardiac proporționale cu cele ale consumului de O_2. Debitul cardiac crește cu 5–6 l de sînge pentru fiecare litru de O_2 consumat suplimentar, putînd atinge valori maxime de cca 30 l/minut în eforturi deosebit de intense. În mediul cald și umed s-au observat creșteri ale DC la 20 l/minut. Creșteri cu 30–40% ale DC apar și în cazul digestiei. Anxietatea, hipertiroidismul, febra determină, de asemenea, creșteri ale DC.

Travaliul cardiac

Travaliul cardiac (TC) reprezintă lucrul mecanic prestat de inimă pentru a propulsa volumul sistolic sangvin împotriva presiunii din artere.

TC = debitul sistolic × presiunea medie de ejecție.

În cazul ventriculului stîng, pentru un debit sistolic de 70 ml și o presiune medie de 100 mm Hg (120 + 80/2 = 100 mm Hg), lucrul mecanic sistolic va fi:

TC = 70 ml × 100 mm Hg = 70 ml × (100 × 13,6) mm H_2O = 95,2 gm/sistolă.

În cazul ventriculului drept, unde presiunea medie de ejecție e mai redusă, lucrul mecanic nu va depăși 20–25 gm/sistolă. Deci, TC pentru ambele ventricule va fi de cca 125 gm/sistolă. La acest TC ventricular trebuie să se adauge componen-

ta cinetică (5% – cantitatea de lucru necesară accelerării sîngelui în arteră), lucrul mecanic al atriilor (5–8 gm) şi lucrul mecanic efectuat pentru deplasări ale sîngelui în alte direcţii decît cea ortogradă (această valoare poate deveni importantă în situaţia unor insuficienţe valvulare, cînd sîngele regurgitează în direcţie inversă celei normale). Pe minut, TC al ventriculului va fi egal cu produsul între lucru mecanic sistolic × frecvenţa cardiacă. În 24 de ore inima prestează un lucru mecanic de 12.000 kgm în repaus şi 20.000 kgm, în efort.

În condiţii normale, randamentul cardiac variază între 10–20% (valori care arată ce parte din energia consumată este transformată în lucru mecanic). Creşterea lucrului mecanic prin mărirea volumului sistolic (efort fizic ritmic la sportiv) este însoţită de un randament ridicat (30–40%). În schimb, creşterea lucrului mecanic pe seama schimbării presiunii medii de ejecţie (hipertensiunea arterială), duce la scăderi ale randamentului.

Electrocardiograma (ECG)

ECG reprezintă înregistrarea (de obicei la suprafaţa corpului) variaţiilor de potenţial ale vectorului rezultat din sumarea momentană, simultană şi spaţială a fenomenelor electrice de depolarizare şi repolarizare a ansamblului de fibre miocardice în cursul unei revoluţii cardiace.

Fenomenele electrice din cursul activităţii cardiace, preced în general, cu 0,02 sec. fenomenele mecanice pe care le declanşează. Înregistrarea şi urmărirea acestor fenomene aduc informaţii vitale cu privire la geneza, propagarea şi desfăşurarea activităţii inimii. În general, traseul ECG este format din unde, segmente şi intervale (fig. 326).

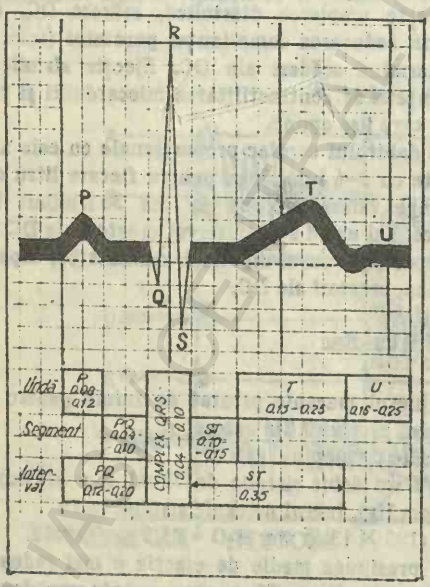


Fig. 326. ECG normală

Unde. Pe ECG apar 5 deflexiuni pozitive sau negative, ce se succed în cursul unei revoluţii cardiace. Unda P reprezintă depolarizarea atrială şi este urmată de o succesiune de 4 unde (QRST), ce reprezintă sistola electrică ventriculară, cu faza de depolarizare (complexul Q, R, S) şi de repolarizare (unda T). Unda T_a (unda T a atriilor) arată depolarizarea atriilor, dar care, de regulă, este înglobată în complexul rapid QRS. Ea apare pe ECG doar cînd se alungeşte segmentul P–Q, ca în blocul atrioventricular. Unda U este o undă pozitivă, ce apare inconstant după unda T. În general, are o amplitudine mică şi se datorează unui fenomen de repolarizare tardivă a miocardului ventricular. Este mai evidentă la sportivi şi persoane cu hipertensiune arterială.

Segmentele. Sînt porţiuni de traseu cuprinse între 2 unde succesive.

Segmentul P–Q (P–R în cazul în care Q lipseşte) apare în momentul cînd toată masa miocardului atrial este depolarizată uniform. Durata lui indică timpul de conducere atrio-ventriculară. Cînd durata lui creşte, poate fi urmat de unda T_a. Segmentul S–T, izoelectric, indică depolarizarea uniformă a ventriculelor şi corespunde fazei de ejecţie ventriculară. Segmentul T–P corespunde diastolei generale electrice a inimii.

Intervalele reprezintă durata (distanţa) dintre două puncte succesive ale traseului ECG. De obicei, intervalul conţine un segment şi 1–2 unde. Intervalul P–Q, cuprins între capătul undei P şi cel al complexului QRS, reprezintă timpul de conducere sino-ventricular; intervalul Q–T, cuprins între începutul complexului QRS şi sfîrşitul undei T, reprezintă sistola ventriculară electrică. Intervalul P–J, în care J este punctul de joncţiune al complexului QRS cu segmentul S–T, reprezintă depolarizarea din nodul sinusal, pînă la momentul depolarizării totale a ventriculelor, depolarizare indicată de segmentul S–T. Intervalele P–P sau R–P reprezintă durata revoluţiei cardiace şi sînt utilizate pentru determinarea frecvenţei cardiace pe ECG. Intervalul S–T, este format din segmentul izoelectric S–T, dat de depolarizarea uniformă a ventriculelor şi unda T, produsă de repolarizarea ventriculară.

FIZIOLOGIA CIRCULAŢIEI SÎNGELUI ÎN VASE

Sistemul vascular este alcătuit din artere, arteriole, capilare, venule şi vene, fiecare avînd o structură, calibru şi particularităţi funcţionale caracteristice.

Aspecte hemodinamice

Parametrii esenţiali ai circulaţiei sîngelui în vase (presiune, viteză, debit) pot fi interpretaţi în lumina legilor hidrodinamicii, ţinînd seama atît de caracteristicile vaselor (lungime, lumen, suprafaţa totală de secţiune), cît şi de parametrii esenţiali ai lichidului circulant (diferenţa de presiune în condiţiile unei curgeri laminare, viscozitate). Totuşi, aplicarea acestor legi la hemodinamică trebuie făcută cu precauţie, din următoarele motive: 1) sîngele nu este un lichid perfect, ci un sistem care conţine o componentă lichidă şi una celulară; 2) regimul de curgere nu este exclusiv laminar (pe alocuri curgerea poate fi turbulentă); 3) curgerea este pulsatilă; 4) pereţii vaselor nu sînt rigizi, ci deformabili.

Indiferent de teritoriul vascular, deplasarea sîngelui prin vasele sangvine este determinată de: 1) diferenţa de presiune dintre cele două extremităţi ale vasului, ca forţă de împingere şi deplasare a sîngelui din teritoriul cu presiune înaltă spre cel cu presiune joasă, cu excepţia situaţiei cînd lichidul se poate deplasa şi în virtutea inerţiei (cum am văzut la sistola ventriculară); 2) rezistenţa pe care vasele o opun scurgerii lichidelor.

Relaţia dintre debitul sangvin dintr-un teritoriu vascular, presiune şi rezistenţă, se exprimă prin formula: $D = P/R$, în care D – debitul sangvin; P – diferenţa de presiune, iar R – rezistenţa opusă scurgerii.

Diferenţa de presiune se realizează în cazul circulaţiei arteriale cu participarea a 3 factori: cardiac, vascular şi sangvin.

Factorul cardiac este reprezentat de debitul sistolic (70–90 ml) şi respectiv debitul cardiac (5–6 l), relaţia cu presiunea fiind direct proporţională.

Factorul vascular dependent de elasticitatea şi motricitatea vaselor constituie ceea ce în termeni consacraţi poartă numele de rezistenţă periferică.

Rezistenţa periferică (R) este egală cu $8\eta L/\pi r^4$, în care η – viscozitatea sîngelui; L – lungimea vasului; r – raza tubului (vasului). Cu cît un vas este mai lung, cu atît rezistenţa este mai mare şi invers.

Deoarece lungimea vaselor rămîne aceeaşi, modificările diametrului (2r) reprezintă factorul principal al variaţiei rezistenţei periferice. **Creşterea diametrului** (vasodilataţia) **determină creşteri ale debitului de scurgere**, iar în cazul vasoconstricţiei debitul de scurgere se micşorează. Fenomenul de creştere a debitului de sînge dintr-un vas, în funcţie de diametrul acestuia, se numeşte **conductanţă**.

Conductanţa creşte proporţional cu diametrul vasului ridicat la puterea a patra (fig. 327). Simpla dublare a diametrului determină o creştere a debitului de 16 ori. În felul acesta putem explica variaţiile mari care se produc în debitul sangvin şi respectiv în presiunea arterială, în urma vasomotricităţii.

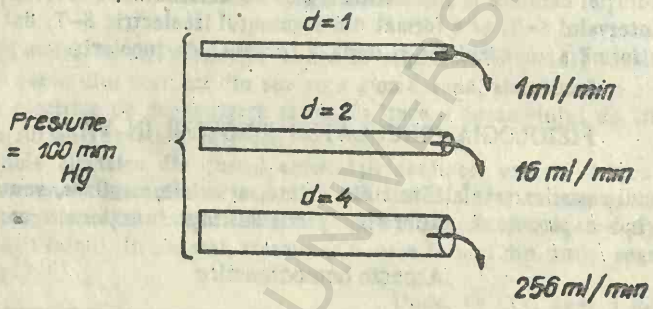


Fig. 327. Influenţe diametrului (d) asupra debitului de scurgere (Haulică)

Complianţa vaselor se referă la efectele presiunii asupra distensibilităţii vaselor. Vasele, fiind distensibile, vor suferi modificări nu numai în diametru, ci şi în volum. Cum venele sînt de 6–8 ori mai distensibile decît arterele şi au un volum de 3 ori mai mare decît arterele, complianţa venoasă este de aproximativ 24 de ori mai mare decît a arterelor. Datorită acestui fapt, modificările de presiune vor influenţa într-o măsură mult mai mare complianţa venoasă decît cea arterială. Mai exact, creşterea presiunii dependentă de volum va fi de 24 mm Hg în artere pentru fiecare mm Hg din teritoriul venos. Venele, fiind capabile să stocheze mari cantităţi de sînge, pot funcţiona ca nişte **rezervoare de sînge**.

Factorul sangvin de influenţare a hemodinamicii este reprezentat de **viscozitatea** sîngelui şi de **volumul** de sînge.

Principalul factor de producere şi menţinere a viscozităţii sîngelui este **hematocritul** (procentul din volumul sangvin ocupat de hematii). Hematocritul are valori mai ridicate în vasele mari decît în cele cu diametru mic, cum sînt arteriolele, capilarele şi venulele. **Creşterea concentraţiei hematiilor** din sînge determină **creşterea rezistenţei periferice**, ca urmare a intensificării procesului de fricţiune dintre acestea şi pereţii vasculari. De aici, efortul cardiac suplimentar pentru a asigura un flux sangvin adecvat. Însăşi capacitatea limitată de deformare a hematiilor la nivelul capilarelor poate interveni ca factor de creştere a rezisten-

ţei la flux. Peste 70% din rezistenţa periferică se datorează rezistenţei mari de la nivelul arterelor terminale, arteriolelor şi capilarelor. În anemii din contra, numărul hematiilor scăzînd, viteza de circulaţie a sîngelui creşte ca urmare a reducerii viscozităţii, iar presiunea sangvină are tendinţă la scădere.

Volumul sangvin intervine cu rol determinant în asigurarea umplerii diastolice şi debitului sistolic şi în menţinerea presiunii sangvine statice la o valoare uşor pozitivă. Corespunzător gradului de umplere a sistemului vascular, în absenţa activităţii contractile a inimii, presiunea sangvină statică, denumită şi presiunea medie de umplere, contribuie la deplasarea sîngelui din sistemul venos spre atriul drept.

Arterele ca vase de rezistenţă conţin doar 15% din volumul total de sînge, sistemul venos fiind teritoriu de capacitanţă stochează circa 64% din volumul sangvin. Capilarele, deşi prezintă o suprafaţă de secţiune enormă, conţin doar 5% din volumul total sangvin. Contrar volumului, rezistenţa vasculară este dată în proporţie de peste 65% de teritoriul arterial (fig. 328).

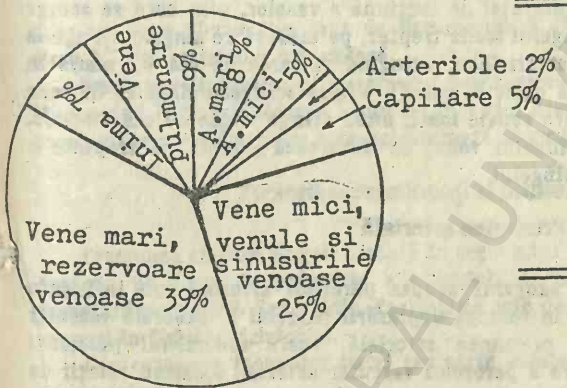


Fig. 328. Repartizarea sîngelui în sistemul circulator şi suprafaţa relativă a diferitelor sectoare

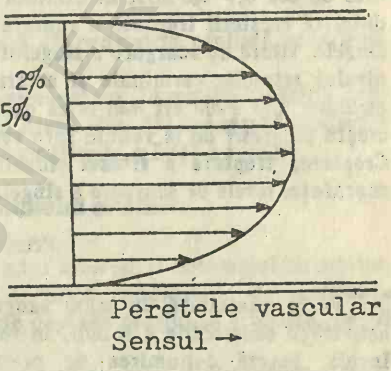


Fig. 329. Distribuţia parabolică a diferitelor viteze de scurgere a sîngelui

Tipul de scurgere. În condiţii fiziologice, **scurgerea** sîngelui este **laminară** şi paralelă cu axul vasului (fig. 329). Viteza sîngelui este maximă în centrul vasului şi scade la periferii. Distribuţia parabolică a diferitelor viteze de scurgere se observă în figura alăturată (329).

Datorită vitezei mari a coloanei de sînge scurgerea poate deveni turbulentă, determinînd apariţia unor sufluri ca manifestare stetacustică vasculară (vezi Zgomotele lui Korotkov la măsurarea presiunii arteriale). În astfel de cazuri sîngele nu se deplasează paralel cu axul vasului, ci dă naştere unor vîrtejuri, care reduc viteza sîngelui (fig. 330).

O turbulenţă tranzitorie se constată frecvent şi în partea proximală a aortei şi arterei pulmonare în timpul perioadei de ejecţie. Dacă viteza de scurgere creşte (ca în eforturile fizice) sau viscozitatea scade (în anemii), turbulenţa poate apărea în toate arterele mari.

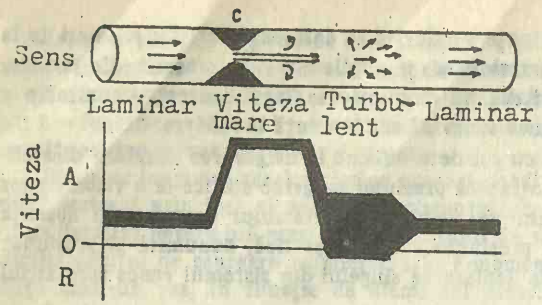


Fig. 330. Efectul constricției (C) asupra tipului și vitezei de scurgere a sîngelui. Lungimea săgeților este proporțională cu magnitudinea lor. În zona curgerii turbulente există curgere anterogradă (A) și retrogradă (R) (Ganong)

Viteza de scurgere a sîngelui. Viteza de curgere a lichidelor este direct proporțională cu debitul și invers proporțională cu suprafața totală de scurgere. Deci V = Q/A, în care V este viteza; Q – debitul; A – aria de scurgere a lichidelor.

Din cauza fluxului (debitului) discontinuu, viteza prezintă o valoare mai ridicată în timpul sistolei decît a diastolei. Dacă la nivelul aortei, în sistolă viteza este de cca 0,4–0,5 m/s, în diastolă aceasta scade pînă la 0,2 m/s. În continuare, datorită creșterii treptate a suprafeței de secțiune a vaselor, prin care se scurge sîngele, viteza de scurgere a sîngelui scade treptat, pe măsură ce sîngele ajunge la nivelul arterelor terminale și arteriolelor, atingînd valoarea de cca 0,5 mm/s în capilare (de 1000 ori mai mică decît în aortă). Viteza scurgerii sîngelui în vene crește progresiv de la venule spre venele mari, unde atinge viteza de cca 10 cm/s. Creșterea treptată a vitezei sîngelui venos se datorează diminuării treptate a suprafeței totale de scurgere a sîngelui.

Presiunea arterială

Forța exercitată de masa sangvină asupra pereților arteriali sub influența activității contractile a inimii, în vederea deplasării sîngelui în arborele vascular închis, poartă denumirea de presiunea arterială. Între fenomenul presional lichidian și gradul de tensionare a peretelui vascular arterial, existînd relații de directă proporționalitate, cele două fenomene pot fi exprimate fie sub formă de presiune sangvină, fie de tensiune arterială.

Arterele fiind distensibile, pomparea ritmică a sîngelui este pulsatilă, avînd presiune mai mare în timpul sistolei decît al diastolei. La nivelul arterelor mari și ale celor mijlocii, de exemplu, presiunea arterială atinge valori de 120–140 mm Hg în timpul sistolei și de 70–90 mm Hg în diastolă. Sistemul cu presiune ridicată reprezintă un „rezervor" ce asigură propulsia și deplasarea continuă a masei sangvine spre teritoriul de schimb arteriolo-capilar al microcirculației.

Presiunea sistolo-diastolică și presiunea arterială medie scad pe măsură ce sîngele ajunge la nivelul vaselor cu diametru mic. Scăderea se datorează rezistenței periferice.

Arteriolele, care opun cea mai mare rezistență vasculară (circa 1/2 din rezistența întregului sistem circulator), determină o scădere a presiunii arteriale cu circa 55 mm Hg. Ca urmare, presiunea, care părăsește arteriolele și care pătrunde în capătul venos al capilarelor, este de circa 30 mm Hg.

Presiunea la capătul arterial al capilarelor este de circa 30 mm Hg, iar la capătul venos este de cca 10 mm Hg. Deci, la nivelul capilarelor presiunea scade

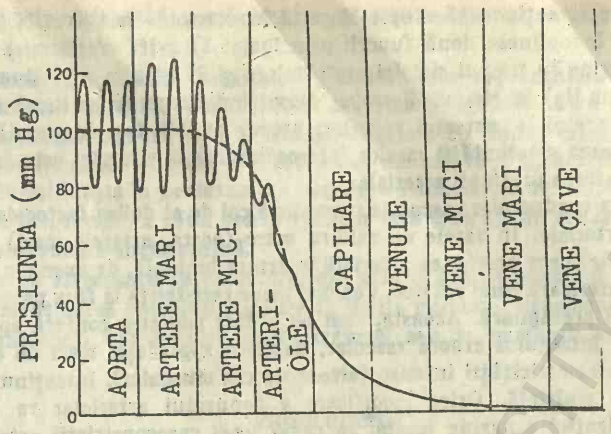


Fig. 331. Presiunea sangvină

doar cu circa 20 mm Hg, fapt de demonstrează că rezistenţa capilară constituie circa 2/5 din rezistenţa arteriolară.

Presiunea la începutul sistemului venos este de cca 10 mm Hg, scăzînd continuu pînă la 0, sau chiar – 2 mm Hg în atriul drept (fig. 331). Această scădere a presiunii la nivelul venelor este determinată de rezistenţa mărită a venelor.

Factorii determinanţi ai presiunii arteriale

Presiunea cu care sîngele circulă în segmentul arterial al sistemului circulator, depinde de **forţa de propulsie** a cordului, de **masa sangvină** şi de **rezistenţa vasculară** periferică. Schematic, factorii de care depinde presiunea arterială, pot fi grupaţi în **fizici** şi **fiziologici.**

Din categoria **factorilor fizici** fac parte **volumul sangvin** şi **elasticitatea** sistemului arterial.

Factorii fiziologici sînt reprezentaţi prin **debitul sistolic, frecvenţa** cardiacă, **debitul** cardiac şi **rezistenţa** periferică.

Inima, ca organ propulsor, intervine prin debitul cardiac, care depinde de forţa contractilă a miocardului, de frecvenţa cardiacă şi de întoarcerea venoasă. Cu cît umplerea diastolică va fi mai bună, cu atît forţa de contracţie va fi mai mare (vezi Legea inimii) şi debitul sistolic mai ridicat, fapt ce determină creşterea presiunii sangvine. Scăderea forţei de contracţie a inimii în insuficienţă cardiacă, reducerea debitului sistolic va predispune la hipotensiune. Creşterea debitului cardiac, produsă de efort sau tahicardia emotivă, predispune la hipertensiune arterială.

Cu cît **întoarcerea venoasă** va fi mai mare, cu atît umplerea diastolică şi debitul sistolic vor fi mai mari şi, ca urmare, presiunea diferenţială sistolo-diastolică **(presiunea pulsului)** vor fi mai mari.

Cu cît **elasticitatea arterelor** (complianţa arterială) va fi mai mare, cu atît creşterea presiunii arteriale sub influenţa debitului sistolic va fi mai mică. Arterele mari, fiind **artere de tip elastic,** înmagazinează energie potenţială în timpul

sistolei, care apoi acționează asupra sîngelui în diastolă. Prin această proprietate arterele mari îndeplinesc două funcții principale: 1) evită creșterea exagerată a presiunii sangvine în timpul sistolei ventriculare și 2) mențin o presiune arterială ridicată (80 mm Hg) în timpul diastolei, permițînd curgerea continuă (și nu una sacadată) a sîngelui în sistemul vascular: proces posibil doar în sistolă, nu și în diastolă. Scăderea elasticității vaselor (ateroscleroza) la vîrstnici este însoțită, de regulă, de creșterea presiunii arteriale.

Rezistența conductelor vasculare reprezintă cel de al doilea factor determinant al presiunii arteriale. În vasele cu calibru mare (aorta, arterele mari) rezistența este scăzută. De aceea presiunea arterială în artera brahială, de exemplu, este doar cu 5 mm Hg inferioară celei aortice. Cea mai mare rezistență la flux prezintă regiunea arteriolară precapilară. Aceasta, cum s-a arătat mai sus, conferă aproape 50% din rezistența întregului arbore vascular, datorită suprafeței mari de contact cu sîngele și a vasomotricității intense (artere de tip muscular), întreținute pe cale neuro-umorală multiplă. Orice modificare a tonusului arteriolar va determina variații ale irigației sangvine locale. În cazul unei vasoconstricții arteriolare de natură simpatică, presiunea sangvină va fi mai mare în segmentul vascular dinaintea locului vasoconstricției, ca urmare a reducerii suprafeței de scurgere a sîngelui, și mai mică în partea opusă. În cazul vasodilatației presiunea sangvină scade. În cazul vasoconstricției apar tulburări ale irigației periferice de tip ischemic, iar în cazul vasodilatației cantitatea de sînge ce irigă teritoriul respectiv va fi mai mare.

Volumul de lichid circulant este cel de-al treilea factor determinant al presiunii arteriale. El intervine pe două căi: prima este reprezentată de masa sangvină circulantă, iar cea de-a doua, de către **viscozitatea sîngelui.** De masa sangvină circulantă depinde încărcarea patului vascular și întoarcerea venoasă, umplerea diastolică și volumul sistolic, care, în funcție de frecvență, determină valoarea debitului cardiac. Creșterea volumului circulant în cazul retenției sau ingestiei unei cantități mari de lichide predispune la hipertensiune; scăderea masei sangvine prin hemoragii duce la prăbușiri a presiunii arteriale.

Creșterea viscozității sîngelui determină mărirea rezistenței la fluxul sangvin și mărește presiunea arterială.

Tipuri de presiune arterială

Presiunea sistolică (maximă) este presiunea cu care sîngele este propulsat în sistemul vascular în timpul sistolei. La adulți, în arterele mari și mijlocii valoarea ei este de cca 120–140 mm Hg, în arterele mici (metatarsiene de ex.) presiunea coboară la 70–80, iar la capătul arterial al capilarelor, la valoarea de cca 30 mm Hg.

Presiunea diastolică (minimă) este presiunea cu care sîngele se deplasează în timpul diastolei ventriculare. Valorile sale normale reprezintă 1/2 din valoarea sistolică plus 10 mm Hg.

În mica circulație (pulmonară), valorile respective reprezintă doar a 5-a parte din valorile circulației sistemice. Presiunea sistolică în artera pulmonară e de cca 25–28 mm Hg, iar presiunea diastolică de 8–10 mm Hg.

Presiunea medie se calculează adăugînd la presiunea diastolică, 1/3 din valoarea presiunii diferențiale (sistolo-diastolică).

Presiunea medie constituie fondul permanent de propulsie și irigare a sîngelui de la cord la țesuturi. Ea asigură irigația și nutriția tisulară. La vîrstnici, odată cu

scăderea elasticității vaselor, presiunea medie are tendința de apropiere de valorile maxime (sistolice).

Presiunea diferențială (presiunea pulsului) este reprezentată de diferența dintre presiunea sistolică și diastolică. Are valori cuprinse între 45–50 mm Hg.

Presiunea convergentă este presiunea arterială cu **limita crescută** pe fondul unei maxime normale. În acest caz, presiunea minimă va fi apropiată de presiunea sistolică. Se întîlnește la persoane surmenate, cu fenomene de simpatotonii sau la pacienți cu boli renale, a căror tonus vascular este crescut din cauza hiperactivității sistemului renină-angiotensină.

Presiunea divergentă se caracterizează prin **scăderea presiunii minime**, diastolice, cu menținerea presiunii sistolice în limite normale. Fenomenul e întîlnit la sportivii antrenați (cu tonusul vagal crescut) sau la pacienții cu insuficiență aortică.

Pulsul arterial

Pulsul arterial constă în distensia pereților arteriali din timpul sistolei ventriculare, determinată de creșterea presiunii și diametrului arterei comprimate pe un plan osos. Expansiunea ritmică (pulsul) a arterelor periferice se datorează propagării cu viteză mare a undei vibratorii vasculare, produsă de expulsia sîngelui, sub presiune, din inimă în vasele mari (fig. 332). Spre deosebire de viteza de deplasare a sîngelui care, în aortă, în timpul sistolei atinge circa 0,5 m/sec., unda pulsatilă are o viteză de 4–6 m/sec., deci de cca 10 ori mai mare. Viteza undei pulsatile depinde de elasticitatea sistemului arterial.

Pulsul arterial depinde de debitul sistolic și de complianța (elasticitatea) arterelor. Cu cît va fi mai mare debitul sistolic, cu atît cantitatea de sînge propulsată în artere va fi mai mare, și astfel, oscilațiile pulsatile vor fi mai ample. Pe de altă parte, cu cît complianța va fi mai mare, cu atît presiunea pulsatilă va fi mai mică.

Caracterele pulsului arterial pot fi apreciate palpatoriu sau înregistrate sub forma unei sfigmograme (fig. 332) cu ajutorul sfigmografelor de diverse tipuri.

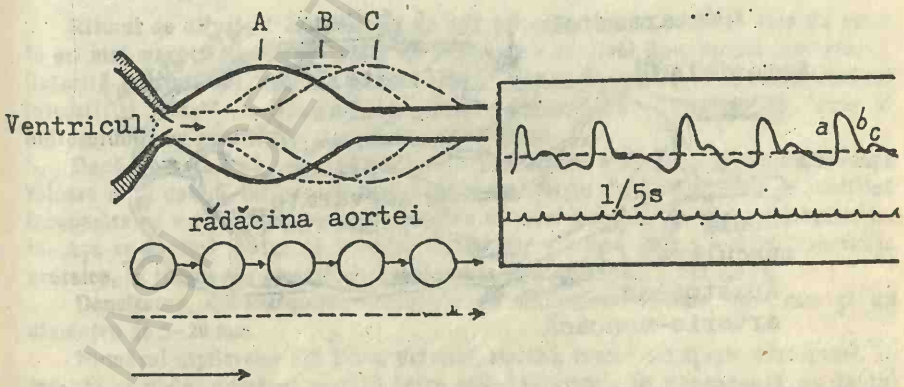


Fig. 332. Formarea undei pulsatile și mecanismul propagării prin peretele arterial (Pop)

Fig. 333. Sfigmograma pulsului radial: a — anacrota; b — catacrota; c — dicrota

Prin simpla palpare a undei pulsatile de la nivelul unei artere superficiale, se pot obține informații asupra stării sistemului cardiovascular, privind frecvența, ritmul, amplitudinea, duritatea și intensitatea. Amplitudinea și duritatea sînt direct proporționale cu forța de contracție a miocardului, cu ejecția sîngelui din cord și cu elasticitatea vasculară. Persoanele cu tonusul vascular crescut sau cele ateroscleroticе au pulsul mai intens și mai dur. Intensitatea depinde mai mult de presiunea vasculară decît de cea cardiacă. De exemplu, în cazul unei hemoragii, pulsul devine filiform, abia perceptibil.

Indiferent de locul de înregistrare a pulsului arterial, sfigmograma prezintă o **undă anacrotă**, produsă de creșterea bruscă a presiunii, urmată de o pantă descendentă lentă – **unda catacrotă**, prevăzută cu o incizură cunoscută sub numele de **undă dicrotă**. Aceasta marchează blocarea refluării sîngelui la sfîrșitul sistolei ventriculare prin închiderea valvulelor sigmoide aortice.

La nivelul capilarelor, pulsul arterial dispare ca urmare a amortizării undei pulsatile de către vasele de rezistență (fig. 331). Pulsul capilar poate fi prezent în stări patologice (insuficiență aortică, duct arterial, ritm cardiac foarte lent etc.).

CIRCULAȚIA CAPILARĂ

La nivelul capilarelor se realizează cele mai importante funcții ale sistemului circulator, și anume, schimburile nutritive și a produșilor de excreție, rezultați din metabolismul celular. Această funcție este realizată de circa 10 bilioane de capilare, care realizează o suprafață totală de peste 6300 m^2. Sînt rare cazurile cînd o celulă corporală se află la o distanță mai mare de 20–30 mm de un capilar.

Structura. O primă particularitate structurală a capilarelor o constituie faptul că **nu prezintă musculatură** netedă, de unde rezultă că sistemul nervos nu va putea acționa direct asupra vasomotricității. **Arteriolele**, pe măsură ce se ramifică și își reduc diametrul, conțin tot mai puțină musculatură netedă. La nivelul **metarteriolelor** apar discontinuități ale musculaturii, care sfîrșesc în teritoriul precapilar al **capilarelor adevărate**, cu un **sfincter muscular precapilar** (fig. 334). Nu se cunoaște dacă musculatura metarteriolelor e inervată, dar sfincterele precapilare nu pre-

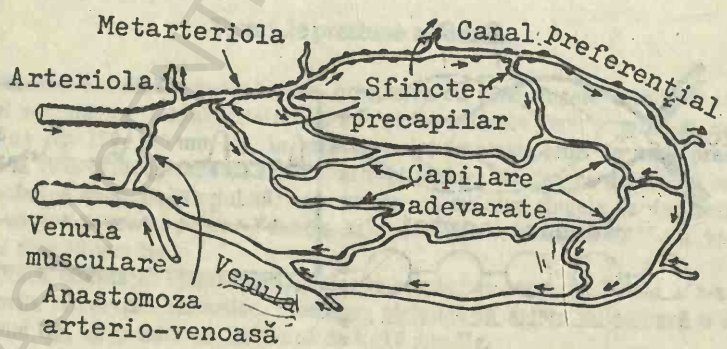


Fig. 334. Structura patului capilar mezenteric (Guyton)

zintă terminaţii nervoase. Totuşi, această musculatură poate reacţiona la substanţe vasoconstrictoare, eliberate local sau aduse pe cale sistemică.

Reţeaua capilară e dublată în anumite teritorii (pielea extremităţilor, plămîni, tub digestiv etc.) de **anastomoze arterio-venoase,** prevăzute cu musculatură netedă. Variaţiile tonusului acesteia, produse pe cale nervoasă sau umorală, determină fie scurtcircuitarea, fie dirijarea unei cantităţi mai mari de sînge spre capilarele din jur.

Capilarele sînt constituite dintr-un singur strat de celule endoteliale aşezate pe o membrană bazală externă de natură polipeptidică.

Celulele endoteliale prezintă **vezicule** implicate în transportul substanţelor macromoleculare din lumenul capilar în lichidul interstiţial.

Membrana celulei endoteliale este prevăzută cu mici discontinuităţi, numite **pori membranari** şi **fante intercelulare,** prin care trec cu uşurinţă substanţele hidrosolubile.

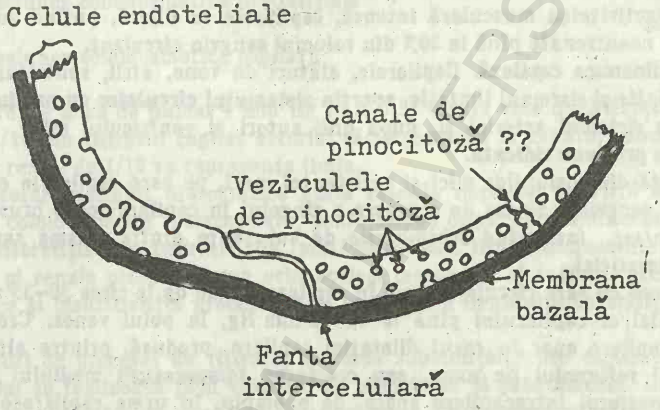


Fig. 335. Structura peretelui capilar

Ritmul de difuzie a moleculelor de apă prin membrana capilară este de circa 40 ori mai mare decît cel al vitezei de deplasare a plasmei de-a lungul capilarului. Datorită acestui fapt, apa din plasma sangvină este schimbată cu apa din lichidul interstiţial. Odată cu apa, străbat membrana capilară şi substanţele lipo- şi hidrosolubile cu greutate mai mică de 5000 daltoni.

Dacă am nota cu 1 permeabilitatea porilor pentru apă, pentru glucoză această valoare ar fi de 0,6, iar pentru proteine de mai puţin de 0,0001, ceea ce justifică incapacitatea macromoleculelor proteice de a trece din sînge în plasma interstiţială. Aşa se explică faptul că lichidul interstiţial conţine doar 1,5–1,8% substanţe proteice, în timp ce în plasmă ele se găsesc în concentraţie de cca 7,3 g%.

Densitatea, dimensiunile. Capilarele au o lungime de cca 0,6–1 mm şi un diametru de 5–20 mm.

Numărul capilarelor din ficat, plămîni, rinichi, creier depăşeşte 4000/mm^3. În muşchi şi piele, numărul variază între 400–3000/mm^3, în dependenţă de faptul dacă organismul se află în repaus sau în activitate. În muşchiul aflat în starea de activitate, numărul capilarelor deschise creşte de cca 10 ori. Fenomenul se datorea-

ză sensibilităţii deosebite a capilarelor faţă de substanţele vasodilatante de tipul CO_2, acidului lactic etc. În repaus, capilarele prezintă tendinţa de închidere, prin vasoconstricţie locală, realizată cu participarea O_2 din sînge.

Cercetările asupra microcirculaţiei capilare au stabilit un oarecare grad de independenţă a capilarelor faţă de restul circulaţiei generale, reprezentată de capacitatea acestora de a se închide şi deschide ritmic cu o frecvenţă de 6–12/minut, sub influenţa CO_2 şi O_2 din sînge. Acest fenomen se numeşte **vasomoţie.**

Rolul circulaţiei capilare. Capilarele **reglează schimburile** nutritive şi circulatorii în funcţie de necesităţile locale şi generale ale organismului.

În afara rolului nutritiv, circulaţia capilară **intervine în termoreglare.** La temperaturi crescute capilarele se dilată în vederea favorizării pierderilor de căldură. Frigul determină vasoconstricţie, pentru a reduce pierderea de căldură prin iradiere sau conducţie.

Cea de-a treia funcţie a circulaţiei capilare este menţinerea **homeostaziei circulatorie.** În repaus, la nivelul reţelei capilare se află circa 5% din masa sangvină totală. În activitatea musculară intensă, capilarele se dilată, putînd sustrage la persoanele neantrenate pînă la 30% din volumul sangvin circulant.

Hemodinamica capilară. Capilarele, alături de vene, atrii, ventriculul drept, mica circulaţie şi sistemul limfatic, aparţin **sistemului circulator cu presiune joasă,** în timp ce sistemul arterial şi, după unii autori şi ventriculul stîng, formează **sistemul cu presiune ridicată.**

Datorită dimensiunilor mici şi rezistenţei mari, pe care capilarele o opun în faţa undei sangvine, **viteza** de scurgere a sîngelui în capilare **scade** brusc pînă la 0,5–0,8 mm/sec., favorizînd schimburile de substanţe dintre plasma sangvină şi lichidul interstiţial.

Presiunea cu care circulă sîngele în capilare, scade de la circa 30–35 mm Hg la polul arterial al capilarului pînă la 10–12 mm Hg, la polul venos. Creşteri ale presiunii capilare apar în cazul dilataţiei capilare, produsă, printre altele, prin mecanismul **reflexului de axon, sau creşterea temperaturii** mediului ambiant. **Scăderea presiunii intracapilare** apare, de exemplu, în urma capilaroconstricţiei de natură nervoasă sau umorală, provocată de **emoţii, frig,** descărcări de **adrenalină** etc.

Schimburile la nivelul capilarelor se datoresc însumării algebrice a unor forţe cu acţiune contrarie de la nivelul capilarului şi a lichidului interstiţial. Aceste forţe sînt reprezentate de diferenţa **presiunilor hidrostatice** din interiorul capilarului şi a lichidului interstiţial şi din diferenţa **presiunilor coloidosmotice** (oncotice). Presiunea coloidosmotică este dată de proteinele sangvine, care se opun filtrării (reţin apa în jurul lor). După cum va reieşi din calculul de mai jos, predominanţa presiunii hidrostatice asupra celei coloidosmotice la nivelul polului arterial al capilarului, determină deplasarea prin difuziune şi filtrare a apei şi substanţelor nutritive din sînge în plasma interstiţială. La polul venos al capilarului, unde presiunea de absorbţie coloidosmotică din vas predomină asupra celei hidrostatice, are loc fenomenul invers, de absorbţie şi intrarea plasmei interstiţiale în lumenul capilar. În felul acesta, conţinutul lichidian al capilarelor realizează un circuit închis transmembranar dinspre polul arterial spre cel venos, utilizînd plasma interstiţială drept puncte de legătură.

Forţele pozitive şi negative, care contribuie la deplasarea plasmei în spaţiul interstiţial la polul arterial al capilarului şi invers, în cazul polului venos, sînt în număr de patru (Guyton). Din însumarea lor rezultă că forţa predominantă în primul caz este presiunea hidrostatică, iar în al doilea, presiunea coloidosmotică.

La nivelul polului arterial al capilarului acționează, după Guyton, o forță pozitivă de 8,5 mm Hg, provenită din însumarea și diferența următoarelor presiuni:

– presiunea hidrostatică medie intracapilară	25 mm Hg
– presiunea hidrostatică interstițială	–7 mm Hg
– presiunea coloidosmotică interstițială	4,5 mm Hg
	36,5 mm Hg
– presiunea coloidosmotică capilară	28 mm Hg
	8,5 mm Hg

Primele trei presiuni însumînd 36,5 mm Hg, favorizează deplasarea în afară a plasmei sangvine; cea de-a patra, presiunea coloidosmotică, se opune deplasării cu o forță de 28 mm Hg, de unde rezultanta de 8,5 mm Hg.

La nivelul polului venos, absorbția plasmei interstițiale este rezultatul presiunii pozitive de 7,5 mm Hg, mai mare în lichidul interstițial, care a rezultat din:

– presiunea hidrostatică capilară	9 mm Hg
– presiunea hidrostatică interstițială	–7 mm Hg
– presiunea coloidosmotică interstițială	+ 4,5 mm Hg
	20,5 mm Hg
– presiunea coloidosmotică capilară	28 mm Hg
	7,5 mm Hg

Diferența mică de numai 1 mm Hg (8,5–7,5) dintre cele două forțe oponente, face ca 9/10 din filtratul capilar arterial să se resoarbă la capătul venos al capilarului, iar restul de 1/10 va reprezenta limfa.

Creșterea presiunii hidrostatice peste valorile normale, însoțită de scăderea presiunii coloidosmotice intracapilare, poate atrage după sine rămînerea unei părți din apa interstițială în țesuturi sub formă de edeme. Hipoproteinemiile carențiale, hepatice și renale produc edeme prin același mecanism al scăderii presiunii coloidosmotice și insuficienței procesului de resorbție a lichidului interstițial la nivel capilar.

Alături de procesul de filtrare, trecerea substanțelor din capilare în spațiul interstițial se realizează prin **vezicule de pinocitoză și prin difuzie.** De exemplu, datorită gradientului de presiune, glucoza trece din plasma sangvină în lichidul interstițial, iar CO_2 în sens invers.

Volumul de lichid filtrat la nivelul capilarelor este de circa 24 litri/zi, ceea ce corespunde pentru 0,3% din debitul cardiac.

Tonusul capilar. Capilarele propriu-zise, lipsite de fibre nervoase, reprezintă variații importante, provocate de modificările de presiune și flux sangvin la nivelul metarteriolelor, venulelor și anastomozelor arterio-venoase. Variațiile pasive ale diametrului capilar depind de elasticitatea și extensibilitatea capilarelor.

Stimularea directă sau neuro-reflexă a elementelor contractile precapilare poate determina fie vasodilatația și creșterea fluxului sanvin în capilare, fie vasoconstricția arteriolară, însoțită de micșorarea volumului de sînge circulant.

CIRCULAȚIA VENOASĂ

Venele sînt conducte fibromusculare, a căror dimensiuni cresc de la periferie spre pompa centrală cardiacă. Ele reprezintă confluarea polului venos al capilarelor în venule, ca principală cale de circulație a sîngelui arteriolo-capilar. Anastomozele

arterio-venoase funcţionează cu intermitenţă doar în anumite teritorii. În comparaţie cu arterele, venele sînt mai numeroase, conţin mai puţine fibre musculare netede şi au pereţi mai subţiri, lumen şi distensibilitate mai mare.

În venele mici predomină fibrele musculare; în cele mari — fibrele elastice, indici ce determină cele două proprietăţi ale venelor: extensibilitatea şi contractilitatea.

Extensibilitatea sau distensibilitatea venelor este în medie de 8 ori mai mare decît cea a arterelor. Distensibilitatea totală sau **complianţa** reprezintă o creştere maximă a volumului, determinată de mărirea presiunii. Şi cum volumul venelor este de 3 ori mai mare decît al arterelor, complianţa venoasă (produsul dintre distensibilitate şi volum) este de 24 de ori mai mare decît cea arterială. Deci venele sînt capabile să depoziteze mari cantităţi de sînge, fără a schimba prea mult presiunea venoasă. Circa 65% din volumul sangvin circulă prin vene.

Contractilitatea este cea de a doua proprietate a venelor, determinată de prezenţa fibrelor musculare netede, în venele mici şi mijlocii. Tonusul venos se datorează inervaţiei predominant simpatice a acestora şi diverşilor factori umorali. Variaţiile de tonus la nivelul venulelor **controlează rezistenţa postcapilară**, determinînd presiunea capilară. Controlul nervos sau umoral al contractilităţii venoase asigură, prin modificările de volum şi presiune, **stagnarea** sau **lansarea** în circulaţie a unor mari cantităţi de sînge.

Funcţiile venelor. Principalul rol al venelor este cel de **transport al sîngelui neoxigenat** încărcat cu substanţe rezultate în urma metabolismului celular. Excepţie fac doar **venele pulmonare, care conduc** spre cord **sîngele oxigenat** la nivelul plămînilor.

Un al doilea rol al venelor este cel de **depozit (rezervor) sangvin.** Dacă se introduc 1000 ml sînge intraarterial, numai 5–10% din cantitatea perfuzată rămîne în circulaţia sistemică, restul fiind depozitat în sistemul venos. Creşterea presiunii venoase constituie principalul factor de mobilizare şi activare a circulaţiei venoase, în cazurile de ameninţare a echilibrului hemocirculator. Dintre organele cu rol de **rezervor sangvin,** implicate în menţinerea homeostaziei circulatorii, fac parte **splina, ficatul, venele abdominale, plexul venos subcutanat** şi **parenchimul pulmonar.**

Factorii circulaţiei venoase

Factorul determinant al circulaţiei centripete venoase este reprezentat de gradientul presional, existent între capătul periferic şi cel central (cardiac) al sistemului venos, realizat prin **mecanismul împingerii din urmă** (vis à tergo) a sîngelui venos de către forţa de propulsie restantă a cordului. Presiunea venoasă este de 12 mm Hg la extremitatea periferică a venelor şi de −1,5, −2 mm Hg la nivelul atriului drept, locul de vărsare a sîngelui venos din corp. Deşi diferenţa de presiune este mică, ea este suficientă pentru a asigura împreună cu factorii adjuvanţi ai circulaţiei venoase, deplasarea centripetă a sîngelui spre inimă.

Ca factori adjuvanţi ai circulaţiei venoase acţionează aspiraţia cardiacă şi toracică, presa abdominală, contracţia muşchilor scheletici, forţa gravitaţională, valvulele venoase, pulsaţiile arterelor, tonusul capilar.

Pompa cardiacă reprezintă principala forţă de care depinde circulaţia venoasă, asigurînd **fenomenul de sucţiune,** realizat de coborîrea planşeului atrio-ventricular din timpul sistolei ventriculare şi de vidul postsistolic (fig. 336). Cele două

componente cardiace exercită rol de veritabilă pompă aspiratoare asupra coloanei de sînge din marile vene spre atrii, ca urmare a scăderii succesive de presiune, mai întîi atriale şi apoi ventriculare. Activitatea sistolodiastolică cardiacă şi în special cea a ventriculului drept, favorizează circulaţia venoasă graţie scăderii postsistolice a presiunii atriale, realizînd **aspiraţia din faţă** (vis à fronte) a coloanei de sînge spre atrii.

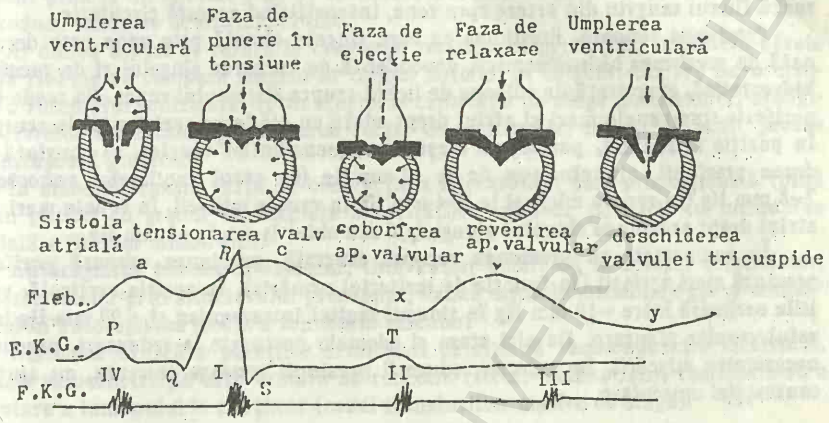


Fig. 336. Manifestările mecanice, electrice, acustice şi flebografice în timpul revoluţiei cardiace (Haulică)

Aspiraţia toracică intervine în inspir prin mecanismul accentuării presiunii negative intratoracice. Prin scăderea presiunii din cutia toracică în timpul inspiraţiei, are loc distensia venelor cave şi a atriului drept cu pereţi subţiri, urmată de scăderea rezistenţei la flux sangvin şi activarea scurgerii sîngelui venos spre cord.

Pe de altă parte, **coborîrea diafragmei în inspiraţie** apasă ca o presă asupra viscerelor abdominale şi prin intermediul acestora asupra venelor din teritoriul splanhnic, forţînd deplasarea sîngelui spre atriul drept. Creşterea presiunii intraabdominale, dublată de scăderea presiunii intratoracice, realizează astfel o veritabilă **pompă respiratorie.**

Forţa gravitaţională facilitează întoarcerea venoasă în venele situate deasupra atriului drept. Efectul negativ al gravitaţiei asupra întoarcerii venoase din venele situate sub atrii, este contracarat într-o oarecare măsură de **prezenţa valvulelor venoase** şi de contracţia muşchilor scheletici. Sistemul valvular, dispus la o distanţă de 5–7 cm una de alta, segmentează coloana de sînge şi anihilează tendinţa de stagnare a sîngelui în venele membrelor inferioare. Degradarea sistemului valvular din segmentul inferior al corpului predispune la stază venoasă şi **varice,** care adeseori se suprainfectează, dînd naştere tromboflebitelor şi ulcerelor varicoase. Venele foarte subţiri, venele cave, porthepatice şi în general venele din teritoriul splanhnic ca şi cele cerebrale, nu sînt prevăzute cu valvule.

Contracţia musculaturii scheletice deţine un rol important printre factorii adjuvanţi ai circulaţiei venoase. Prin compresia şi masajul exercitat asupra venelor din teritoriul respectiv, contracţia muşchilor striaţi împinge sîngele numai în direc-

ţia atriului drept, deoarece sistemul valvular se opune deplasării sale în sens invers. Datorită acestor efecte, contracţia musculară mai este numită pompă musculo-venoasă.

Pulsaţia arterelor se transmite venelor din jurul lor, contribuind la circulaţia venoasă.

Creşterea **tonusului capilar** împiedică deplasarea sîngelui din teritoriul arterial spre cel venos, reduce circulaţia venoasă, iar scăderea tonusului capilar activează fluxul sangvin din artere spre vene, intensificînd această circulaţie.

Presiunea venoasă. Presiunea cu care sîngele circulă prin vene este determinată de **presiunea hidrodinamică**, dependentă de curgerea sîngelui şi de **presiunea hidrostatică**, exercitată de coloana de lichid asupra sistemului venos. Ea scade de la periferie spre venele mari şi atriul drept odată cu scăderea rezistenţei la scurgere. În poziţie orizontală, paralel cu creşterea dimensiunilor venelor, se constată scăderea presiunii, ajungîndu-se de la 12 mm Hg (în cazul capilarelor venoase) la 7–8 mm Hg (în venele mici) şi la 3–4 mm Hg în venele mijlocii. În venele mari şi în atriul drept presiunea sîngelui ajunge la 0 sau chiar la –1,5, –2 mm Hg.

În comparaţie cu **presiunea venoasă centrală**, **presiunea venoasă periferică** prezintă mari variaţii (în funcţie de teritoriul urmărit). În poziţia verticală, variaţiile oscilează între –10 mm Hg în sinusul sagital intracranian şi + 90 mm Hg la nivelul venelor plantare. De aici staza şi edemele posturale la sedentari, precum şi necesitatea mişcării, în vederea reducerii presiunii venoase crescute, cu ajutorul contracţiei musculare.

REGLAREA ACTIVITĂŢII CARDIOVASCULARE

Activitatea sistemului cardiovascular este continuu reglată şi ajustată în concordanţă cu necesităţile alimentării cu sînge a diferitelor organe şi a întregului organism. Procesele de reglare se exercită simultan şi coordonat asupra cordului (modificînd frecvenţa şi forţa de contracţie), şi asupra vaselor (modificînd diametrul vaselor de rezistenţă, în special a arteriolelor, sau modificînd cantitatea de sînge din vasele venoase, care funcţionează ca rezervoare de sînge). Atît inima, cît şi vasele sangvine dispun de **mecanisme intrinseci de autoreglare**, completate şi integrate de **mecanismele extrinseci**, umorale şi nervoase, de reglare şi control.

Mecanismele regiatoare intrinseci

Mecanismele intrinseci de autoreglare a sistemului cardiovascular rezidă în însăşi proprietăţile funcţionale ale musculaturii sistemului: 1) de a genera automat impulsurile care induc contracţii ritmice sau tonice; 2) de a răspunde la distensie prin contracţii, micşorînd lumenul vaselor; 3) de a-şi modifica tonusul în funcţie de condiţiile metabolice intrinseci şi locale.

Autoreglarea debitului cardiac. Inima are capacitatea de a-şi adapta forţa de contracţie şi debitul sistolic la variaţiile umplerii diastolice şi ale rezistenţei periferice. Mecanismele intrinseci de adaptare rezidă în proprietatea fibrelor miocardice de a-şi mări forţa de contracţie proporţional (pînă la un punct) cu gradul de întindere (vezi Legea inimii). Fenomenul este asemănător cu cel descoperit la muşchii scheletici, dar prezintă unele particularităţi.

Experienţele întreprinse pe preparatul „cord-plămîn" au pus în evidenţă „legea inimii" a lui Starling (creşterea forţei de contracţie a miocardului prin alungirea fibrei musculare) în două circumstanţe: 1) prin creşterea afluxului venos al inimii şi 2) prin creşterea rezistenţei periferice.

Creşterea afluxului venos determină alungirea pereţilor miocardului şi, drept consecinţă, creşterea forţei de contracţie şi a debitului sistolic. Mecanismul este eficient pînă la un anumit grad de întindere a fibrelor miocardice, dincolo de care se produce scăderea debitului cardiac.

Al doilea aspect se referă la creşterea rezistenţei periferice, împotriva căreia inima trebuie să pompeze sîngele în timpul sistolei. Şi în acest caz are loc o creştere a volumului ventricular (prin creşterea cantităţii de sînge postsistolic), alungirea fibrelor miocardice şi creşterea forţei de contracţie, numai că acest proces se desfăşoară progresiv.

În ambele situaţii, forţa de contracţie a miocardului este proporţională (pînă la un punct) cu gradul de umplere a cavităţilor cardiace şi, deci, cu întinderea iniţială a fibrelor miocardice.

Autoreglarea tonusului vascular. Unii autori admit că la nivelul arteriolelor, metarteriolelor şi al sfincterului precapilar, există celulele musculare „pace-maker" cu rol în autoreglarea locală a tonusului vascular.

Distensia bruscă a pereţilor arteriolari determină vasoconstricţie localizată. Uneori vasoconstricţia este urmată de relaxare (stress–relaxation), realizîndu-se o adaptare a lumenului la conţinut (cazul transfuziilor masive de sînge).

Reglarea umorală locală

„Metaboliţi vasodilatatori locali". În ţesuturile în activitate, scăderea P_{O_2} şi a pH-ului, deci, creşterea aciditătii, determină vasodilataţia arteriolelor şi relaxarea sfincterelui precapilar. Acelaşi efect se obţine şi în urma creşterii locale a P_{O_2} sau a concentraţiei substanţelor osmotic active. Efectul vasodilatator direct al CO se observă mai evident în vasele cerebrale şi ale tegumentului. Creşterea locală a **temperaturii**, care se produce în ţesuturile în activitate, determină vasodilataţia vaselor locale. K^+ se poate acumula local, manifestînd, de asemenea, un efect vasodilatator, în special la nivelul muşchilor scheletici. Efect vasodilatator manifestă şi **lactatul**, care, de asemenea, poate apare în exces la nivelul ţesuturilor active. **Histamina**, eliberată din celulele lezate, intensifică permeabilitatea capilară. La nivelul miocardului, nu şi a muşchiului striat, **adenozina** manifestă efect vasodilatator.

Vasoconstrictori locali. Arterele şi arteriolele lezate intră într-o puternică vasoconstricţie. Acest efect se datorează parţial **serotoninei**, eliberate din plachetele sangvine, care aderă la aria lezată. Vasoconstrictori sînt şi **tromboxanii** şi **unele prostaglandine.**

Scăderea temperaturii declanşează vasoconstricţia, care ar putea avea un important rol termoreglator.

Efectele endoteliului asupra tonusului vascular. Recent a fost descoperit un polipeptid, de origine endotelială, numit **endotelina.** Această substanţă reprezintă una din cele mai puternice substanţe **vasoconstrictoare** cunoscute în prezent.

Endoteliul îndeplineşte şi un important rol **în vasodilataţie.** Diverşi agenţi acţionează asupra endoteliului, eliberînd o substanţă, denumită iniţial **factor rela-**

xant de origine endotelială (EDRF), care s-a constatat ulterior că este oxid nitric (NO). Unele substanţe vasodilatante produc acest efect fără intervenţia endoteliului vascular (adenozina, peptidul atrial natriuretic şi histamina).În schimb, bradikinina, VIP, substanţa P şi alţi polipeptizi, determină vasodilataţie, prin eliberarea NO de către endoteliul vascular.

Substanţele vasoconstrictoare care acţionează asupra muşchilor netezi din tunica musculară a vaselor, produc un efect vasoconstrictor mult mai evident, în cazul în care nu afectează endoteliul. Un bun exemplu în acest sens îl constituie acetilcolina: cînd se aplică asupra unui vas lezat, ea determină vasoconstricţie; cînd acţionează asupra vasului intact, provoacă vasodilataţie. Printre substanţe vasoconstrictoare, care declanşează eliberarea NO, se numără noradrenalina, serotonina, ADH şi angiotensina II.

Reglarea umorală pe cale sistemică

Reglarea umorală pe cale sistemică este produsă prin intermediul unor substanţe circulante. Substanţe care determină vasodilataţie includ kininele plasmatice, VIP, peptidul atrial natriuretic (ANP), iar vasoconstricţia pe cale sistemică e produsă prin adrenalină, noradrenalină, vasopresină, şi angiotensina II.

Kininele

Există două kinine vasodilatatoare înrudite: nonapeptidul bradikinina, formată în plasmă şi decapeptidul lizilbradikinina, formată în ţesuturi, din precursori numiţi kininogeni, sub acţiunea enzimelor proteolitice numite kalicreine. Enzima tisulară kalicreina se află în rinichi, glande salivare, glande sudoripare, pancreas şi intestin.

Kalicreina plasmatică apare dintr-o formă inactivă de prekalicreină. În general, anoxia, acidifierea, traumele tisulare şi reacţiile de tip antigen-anticorp transformă prekalicreina în forma activă de kalicreină, formatoare de kinine. Kalicreina transformă şi prorenina în renină, enzima care catalizează apariţia angiotensinei I.

În inactivarea kininelor intervine kininaza I şi kininaza II, ultima enzimă fiind identică cu enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensina II. În modul acesta, sub acţiunea kininazei II se inactivează kininele, substanţe vasodilatatoare, care se opun acţiunii angiotensinei II, substanţă vasoconstrictoare.

Kininele determină contracţia muşchilor netezi ale tubului digestiv şi vasodilataţia prin intermediul NO endotelial. De asemenea, intensifică permeabilitatea capilară, atrag leucocite şi provoacă durere în urma injectării subcutanate. Formarea kininelor este mărită în timpul intensificării secreţiilor glandelor sudoripare, salivare şi ale pancreasului exocrin, fiind, probabil, răspunzătoare de vasodilataţia care apare în aceste ţesuturi intrate în activitate intensă.

Peptidul atrial natriuretic

ANP, secretat de miocitele atriale întinse, antagonizează acţiunea diferitelor substanţe vasoconstrictoare, determinînd scăderea presiunii sangvine.

Vasopresina este un vasoconstrictor arteriolar potent, dar prin injectarea ei în organism, apare o reacţie compensatoare, de scădere a debitului cardiac, ceea ce determină o modificare redusă a presiunii sangvine.

Noradrenalina provoacă efecte predominant vasoconstrictoare de 1,5–1,7 ori mai puternice decît ale adrenalinei, care determină efecte bifazice, vasoconstrictoare urmate de vasodilataţie compensatoare. Proprietăţile vasoconstrictoare ale catecolaminelor se exercită cu precădere asupra teritoriului splanhnic (splină, ficat, rinichi, intestin), pulmonar şi cutanat, zone bogate în receptori adrenergici. Spre deosebire de noradrenalină care, cu mici excepţii, acţionează numai asupra receptorilor alfa-adrenergici (vasoconstrictori), adrenalina stimulează şi beta-receptorii adrenergici (vasodilatatori). La nivelul vaselor coronare, unde predomină receptorii beta-adrenergici, catecolaminele determină coronarodilataţia.

La nivelul muşchilor scheletici, adrenalina determină vasodilataţie, probabil, prin activarea glicolizei urmată de producerea acidului lactic şi prin activarea calicreinei tisulare, ce catalizează prbducerea plasmakininelor vasodilatatoare.

Angiotensina II este un octapeptid prevăzut cu acţiuni vasoconstrictoare de 40–60 ori mai puternice decît ale noradrenalinei. Ea apare în urma acţiunii reninei asupra angiotensinogenului, din care rezultă angiotensina I, care va fi transformată în angiotensina II sub acţiunea enzimei de conversie. Prin vasoconstricţia generalizată, prin stimularea secreţiei de aldosteron şi excitarea centrului setei, angiotensina II are un rol deosebit de important în menţinerea volumului lichidului extracelular.

Reglarea nervoasă a activităţii cardiovasculare

Adaptarea activităţii sistemului cardio-vascular la necesităţile circulatorii locale sau generale variabile, se realizează prin fenomene complexe de autoreglare intrinsecă locală, peste care se adaugă reglarea extrinsecă nervoasă şi umorală. În timp ce reglarea nervoasă asigură, pe cale reflexă, autoreglarea rapidă, dar de scurtă durată, componenta umorală potenţează şi prelungeşte în timp efectele acesteia, contribuind la producerea autoreglării de lungă durată.

Reglarea nervoasă constituie primul mijloc de apărare împotriva pericolului de dereglare circulatorie şi constă în reacţii neuroreflexe cardiace şi vasculare în vederea restabilirii prompte a dezechilibrelor create. Reacţiile cardiovasculare compensatoare se realizează cu participarea obligatorie a zonelor reflexogene, precum şi a căilor aferente şi eferente, subordonate centrilor bulbo-pontini de reglare şi control a activităţii cardiace şi a tonusului vascular.

Zonele reflexogene

Zonele reflexogene sînt structuri neuro-vasculare, bogate în ţesut elastic şi elemente nervoase receptoare, avînd sensibilitate maximă la variaţii de presiune întindere sau compoziţie chimică a sîngelui. Sînt situate în vasele mari şi în cavităţile atrio-ventriculare. În afara zonelor reflexogene clasice, sino-carotidiană şi endo-cardo-aortică, astfel de zone baro- şi chemoceptoare se găsesc în atrii, ventriculul stîng, artera mezenterică superioară, globul ocular, aparatul vestibular, arterele vertebrale etc. Ele declanşează reacţii compensatoare ori de cîte ori

irigarea adecvată a organelor cu funcţii vitale (creier, inimă etc.) este ameninţată.

Rolul cel mai important revine baroceptorilor şi chemoceptorilor de la nivelul **sinusului carotidian** şi a **regiunii endocardo-aortice** (fig. 337). De regulă, baroceptorii arteriali din zona sinusului carotidian şi cea endocardo-aortică acţionează în sens inhibitor asupra centrilor cardio- şi vasomotori bulbo-pontini. Stimularea lor, cauzată de creşterea presiunii sangvine peste valorile normale, inhibă centrii cardio- şi vasomotori, determinînd vasodilataţie şi diminuarea activităţii cardiace, deci, **reflexe depresoare.** Din contra, scăderea presiunii arteriale sub limite normale, diminuează influenţele inhibitorii ale celor două zone reflexogene asupra centrilor cardiovasomotori, ceea ce conduce la creşterea frecvenţei cardiace şi a presiunii sistemice, producînd **reflexe presoare.** Sensibilitatea sinusului carotidian la distensie, pare a fi mai mare ca cea a arcului aortic.

Receptorii atriali reacţionează la creşterea presiunii şi volumului sangvin din atrii, declanşînd, în cazul **atriului drept, tahicardie reflexă,** iar în cazul **atriului stîng, diureză neuroreflexă.** În timp ce efectul tahicardizant al distensiei atriului drept, cunoscut sub numele de **reflex Bainbridge,** se datorează inhibării nucle-

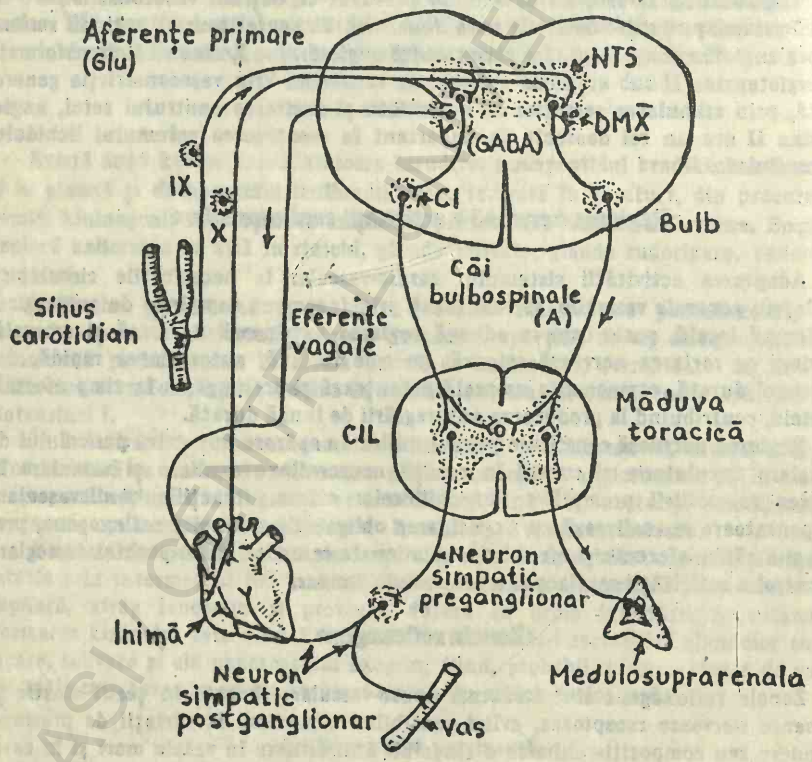


Fig. 337. Căile de bază implicate în controlul activităţilor mediate de reflexul baroreceptor. Glu — glutamat; NTS — nucleul tractusului solitar; DMX — nucleul dorsal motor al nervului X; CL — regiunea vasomotorie; A — adrenalina; CIL — coloana intermediolaterală toracică (Ganong)

ului dorsal al nervului vag (DMX în fig. 337), diureza reflexă se produce prin mecanismul inhibiției secreției de ADH. Ambele reacții apar ca mijloc de apărare a cordului împotriva pericolului de supraîncărcare și depășire a capacității sale contractile. În aceste condiții va interveni și **peptidul atrial natriuretic**, secretat de miocitele atriale tocmai în situațiile de întindere a lor, care prin efectele sale renale de epurare a Na^+ și a apei, va contribui la diminuarea volemiei.

Receptorii din ventriculul stîng sînt implicați în **menținerea tonusului vagal** în condiții de repaus, care determină scăderea frecvenței cardiace. De asemenea, **intervin în reacțiile reflexe depresoare patologice.** Injectarea substanțelor iritante în venele coronare, sau obturarea lor cu sfere de sticlă, este urmată de prăbușirea presiunii sangvine. Fenomen cunoscut sub numele de **reflex Bezold–Jarisch** și care deține un rol important în producerea hipotensiunii din timpul infarctului miocardic.

Receptorii pulmonari. Distensia vaselor pulmonare determină bradicardie și hipotensiune. S-ar putea să fie receptorii J, a căror excitare determină reacții cardiovasculare depresoare.

Reflexe depresoare apar și în urma stimulării mecanice a receptorilor de la nivelul globilor oculari. **Compresia globilor oculari** declanșează scăderea frecvenței cardiace **(reflexul Aschner–Dagnini).**

Căile aferente

Căile aferente de conducere a semnalelor baro- și chemoreceptoare de la locul de producere la centrii bulbo-pontini, diferă în funcție de zona reflexogenă solicitată. În cazul **zonei sino-carotidiene,** calea aferentă este reprezentată de **nervul carotidian** (depresor al lui Hering), care **aparține nervului IX,** iar de la zona endocardoaortică, conducerea se realizează **prin ramul senzitiv al vagului** (numai la iepure există un ram separat numit nervul depresor al lui Ludwig–Cyon) (fig. 337). Secționarea chirurgicală a nervilor depresori provoacă hipertensiune de defrenare, iar excitarea electrică a capătului lor central determină bradicardie și hipotensiune arterială, deci efecte ce se obțin și în urma stimulării receptorilor de la care preiau semnalele nervii respectivi.

De la nivelul zonelor reflexogene atrioventriculare și pulmonare semnalele nervoase aferente ajung la centrii respectivi pe calea nervilor vagi.

Căile sensibilității **extero- și interoceptive** pot afecta centrii prin intermediul colateralelor desprinse de pe căile specifice, care ajung în formațiunea reticulată. Tot prin intermediul formațiunii reticulare se produc reacții depresoare, cauzate de stimularea mecanică a globilor oculari sau aparatului vestibular.

Centrii cardiovasomotori

Deși **centrii reflecși medulari** influențează presiunea sangvină, reglarea principală a presiunii sangvine este exercitată de **centrii cardiovasomotori din regiunea bulbo-pontină.** Acești centri transmit fibre eferente spre inimă prin nervul vag și spre neuronii preganglionari din coloanele intermediolaterale ale măduvei toraco-lombare, de unde, prin nervii simpatici și medulosuprarenală, are loc afectarea tonusului vascular și a activității inimii (fig. 337).

Deşi organizarea centrilor vasomotori nu este cunoscută în detaliu, rezultatele experimentale recente au făcut posibilă identificarea unor zone importante din cadrul acestor centri, după cum urmează (fig. 337):

1) O **arie vasoconstrictoare**, numită **aria „C-1"**, localizată bilateral în zonele ventrolaterale **din porţiunea rostrală a bulbului şi porţiunea caudală a punţii.** Neuronii acestei zone **secretă adrenalină.** Axonii lor formează **fasciculele bulbospinale,** ce sinapsează cu neuronii preganglionari din coarnele intermediolaterale ale măduvei toraco-lombare. Neuronii ariei C-1 prezintă o **activitate tonică,** ce poate fi diminuată prin semnale inhibitorii, care provin din 3 surse: 1) de la baroreceptori **prin nucleul tractului solitar;** 2) de la **centrul vasodilatator „A-1",** şi 3) printr-un circuit, reprezentat de **neuronii GABA-ergici din interiorul ariei C-1.** Excitarea electrică a neuronilor ariei C-1 provoacă **stimularea simpaticului,** precum şi **eliberarea catecolaminelor** medulosuprarenalei şi a **arginin-vasopresinei** din neurohipofiză, **prin intermediul cărora se produc reacţii presoare.**

2) O **arie vasodilatatoare, numită aria „A-1",** localizată bilateral **în porţiunea** ventrolaterală a **jumătăţii caudale a bulbului.** Neuronii acestei arii secretă noradrenalină. Ei nu transmit semnale nervoase spre măduva spinării, ci **proiectează spre: 1) nucleul tractului solitar, 2) aria vasoconstrictoare C-1 şi 3) spre hipotalamus.** Prin intermediul acestor zone are loc inhibarea activităţii ariei vasoconstrictoare, producînd vasodilataţia.

3) O **arie senzitivă, localizată bilateral în nucleul tractului solitar.** Neuronii acestei arii, care primesc semnale nervoase cu precădere prin nervii IX şi X, dar şi de la aria vasodilatatoare A-1, afectează activitatea ambelor zone vasomotoare (C-1 şi A-1).

În condiţii normale, aria vasoconstrictoare a centrului vasomotor acţionează tonic asupra sistemului nervos simpatic din măduvă cu o frecvenţă de 1–2 impulsuri pe secundă, întreţinînd tonusul bazal al vaselor sangvine. Blocarea transmiterii impulsurilor nervoase prin fibre vegetative, în urma anesteziei totale a animalului, determină scăderea presiunii arteriale de la 100 mm Hg la 50 mm Hg, ceea ce demonstrează importanţa activităţii tonice a sistemului simpatic.

Fibrele eferente vagale, care afectează activitatea inimii, pleacă **din nucleul motor dorsal al vagului, nucleul tractului solitar şi nucleul ambiguu.**

Controlul centrului vasomotor de către etajele nervoase superioare

Un mare număr de zone nervoase din formaţiunea reticulată pontodiencefalică pot excita sau inhiba centrul vasomotor. În general, zonele situate lateral sau rostral cauzează excitarea, în timp ce porţiunile situate medial sau caudal determină inhibarea centrului vasomotor.

Hipotalamusul joacă un rol important în integrarea şi coordonarea circulaţiei prin intermediul centrului vasomotor. Zonele posterioare şi laterale ale hipotalamusului produc îndeosebi excitarea, în timp ce zonele anterioare pot cauza o excitare sau o inhibiţie, în funcţie de zona asupra căreia s-a intervenit.

Sistemul limbic, implicat în viaţa psiho-emoţională, afectează activitatea centrilor vegetativi simpatici şi/sau parasimpatici din hipotalamus cu răsunet cardiovascular corespunzător. Pe această cale emoţiile, starea de anxietate, încordarea sau furia pot produce modificări mari ale ritmului cardiac şi vasomotricităţii.

Neocortexul poate exercita influenţe activatoare sau inhibitoare asupra centrului vaso-motor, cu sau fără participarea hipotalamusului ca verigă intermediară. În timp ce stimularea ariei premotoare provoacă reacţii vasoconstrictoare şi presoare generale, excitarea cortexului motor determină concomitent cu răspunsul contractil musculare, vasodilataţie la nivelul musculaturii scheletice în stare de activitate. La sportivii bine antrenaţi, aceasta poate anticipa contracţia musculară. Reacţiile vaso-motorii de origine corticală se produc fie pe cale directă cortico-spinală, ca în cazul vasodilataţiei din muşchii scheletici, fie indirect, prin releu hipotalamic şi bulbar.

Căile eferente

Inervaţia parasimpatică a inimii. Se realizează prin **fibrele** preganglionare **vagale, cu origine în** neuronii cardioinhibitori din **nucleul dorsal** al vagului, **nucleul ambiguu şi nucleul tractului solitar** (Ganong). Fibrele preganglionare fac sinapsă cu neuronii postganglionari parasimpatici, situaţi în grosimea peretelui atrial. Fibrele **vagului drept** se distribuie predominant nodulului sinoatrial. Stimularea lor determină preferenţial scăderea frecvenţei cardiace şi oprirea cordului. **Vagul stîng** se distribuie mai ales nodulului atrioventricular şi fasciculului Hiss. Stimularea lui determină preferenţial blocul atrioventricular. Miocardul ventricular este sărac în fibre colinergice fiind relativ independent de acţiunea directă a stimulării vagului.

Nervul vag are o descărcare tonică **(tonusul vagal),** care domină activitatea tonică a sistemului simpatic. Din această cauză, **denervarea** completă a **inimii determină tahicardie.**

Fenomenul de scăpare: stimularea prelungită a vagului determină oprirea inimii pentru o perioadă de 4–10 sec., după care activitatea cardiacă se reia, cu toate că stimularea continuă; apare, deci, fenomenul de **scăpare a inimii de sub influenţa vagului.** În explicarea acestui fenomen au fost implicate mai multe mecanisme: 1) umplerea ventriculului în timpul opririi diastolice, reprezintă un stimul pentru reluarea activităţii; 2) stimularea prelungită determină epuizarea rezervelor de acetilcolină; 3) stimularea prelungită desensibilizează receptorii colinergici postsinaptici, care nu mai pot fi activaţi; 4) excesul de acetilcolină determină un feedback negativ presinaptic, inhibînd propria sa eliberare; 5) în trunchiul nervului vag există şi fibre postganglionare simpatice, a căror stimulare poate determina reluarea activităţii cardiace; 6) acetilcolina stimulează eliberarea catecolaminelor de la nivelul ganglionilor simpatici şi medulosuprarenalei. Prin această acţiune indirectă, acetilcolina asigură antagonismul interstimulant dintre componenta vagală şi cea simpatică a reglării circulaţiei.

Inervaţia simpatică a inimii. Fibrele preganglionare simpatice provin cu precădere din segmentele T_1–T_5 care sinapsează cu neuronii din ganglionii cervicali superior, mijlociu, stelat, primii 3–4 toracali. Fibrele postganglionare din ganglionii cervicali formează **nervii cardiaci (superior, mijlociu şi inferior)** şi intră în constituţia plexului cardiac, prin care se distribuie la inimă (fig. 338). Fibrele **simpaticului drept** se distribuie nodulului sinoatrial şi miocardului atrial, controlînd mai ales frecvenţa cardiacă (fibre acceleratoare), iar simpaticul stîng se distribuie nodulului atrioventricular, fasciculului Hiss şi miocardului ventricular, mărind forţa de contracţie. **Fibrele postganglionare simpatice din ganglionii toracici** ajung direct la inimă. Simpaticul intensifică toate proprietăţile miocardului.

Căile eferente pentru sistemul arterial

Sînt reprezentate prin fibre parasimpatice de pe traiectul nervilor VII şi IX, care acţionează limitat asupra unor teritorii glandulare cefalice şi **parasimpaticul sacrat**, care influenţează în sens **vasodilatator** doar sfera pelvină. Nervul vag se distribuie numai inimii.

În schimb, componenta **simpatică toraco-lombară** controlează întregul teritoriu vascular.

Contrar altor funcţii vegetative, reglarea nervoasă a calibrului vaselor, nu depinde de antagonismul simpatico-parasimpatic. Atît **vasodilataţia**, cît şi **vasoconstricţia arteriolelor** aparţinînd circulaţiei generale, se **realizează** în mod exclusiv **prin variaţia tonusului simpatic.** Un astfel de mecanism nu poate să funcţioneze decît cu condiţia să existe un tonus vascular bazal permanent, care să crească (vasoconstricţie) sau să scadă (vasodilataţie) în funcţie de modificările neuroreflexe ale tonusului simpatic. Stimularea reflexă a căilor eferente simpatice provoacă vasoconstricţie arterială şi arteriolară. În anumite teritorii vasculare (muşchi striat, inimă, creier) descărcările eferente simpatice determină vasodilataţie. Efectele diferite se datoresc unor receptori diferiţi. Receptorii de tip **alfa** sînt **vasoconstrictori**, iar de tip **beta—adrenergici** sînt **vasodilatatori.**

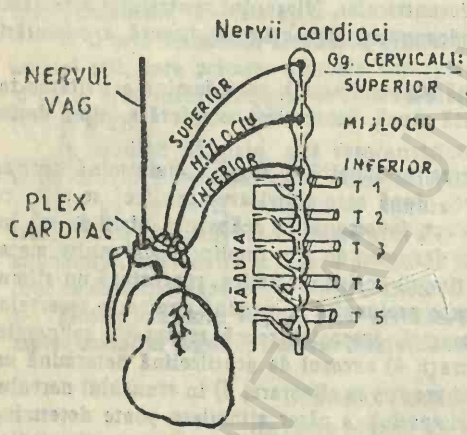


Fig. 338. Inervaţia inimii (liniile întrerupte — fibre simpatice preganglionare). Nu sînt indicate fibrele care pleacă din ganglionii toracici (Haulică)

În afara simpaticului cu cele două tipuri de receptori adrenergici, un rol important în vasomotricitate îl deţine **simpaticul dilatator colinergic.** După Folkow şi Uvnäs, acesta ar produce, pe cale cortico-hipotalamică, **vasodilataţia** neuroreflexă de la nivelul **musculaturii striate în stare de activitate.**

Printr-un mecanism similar de natură **simpatică colinergică** se realizează şi **vasodilataţia cutanată** din timpul **secreţiei sudorale.** Stimularea simpaticului colinergic duce, la nivelul glandelor sudoripare, la **eliberarea bradikininei,** substanţă puternic vasodilatantă. Participarea acesteia la producerea transpiraţiei din timpul fenomenelor de predominanţă simpatică (efort fizic, emoţii, agresivitate etc.) este în prezent unanim acceptată.

Hipertensiunea realizată de fenomenele de predominanţă simpatico-adrenergică se datoreşte creşterii atît a debitului cardiac, cît şi a rezistenţei periferice.

Intensitatea reacţiilor reflexe vasculare depinde de bogăţia inervaţiei simpatice din teritoriul respectiv şi de tonusul centrilor vasomotori. Datorită acestui

fapt, splina, rinichiul, intestinul şi pielea prezintă o vasomotricitate mai crescută decît muşchii scheletici, inima sau creierul, care realizează fluctuaţii mari circulatorii pe cale predominant umorală. Vasoconstricţia din teritoriul splanhnic, de exemplu, dirijează sîngele spre ţesutul muscular sau cerebral activ şi invers, determinînd o veritabilă balansare circulatorie abdomenoperiferică.

Reglarea nervoasă a circulaţiei capilare operează în mod indirect, fie prin modificările tonusului arteriolar sau venos, fie prin participarea căii derivate arterio-venoase (fig. 339).

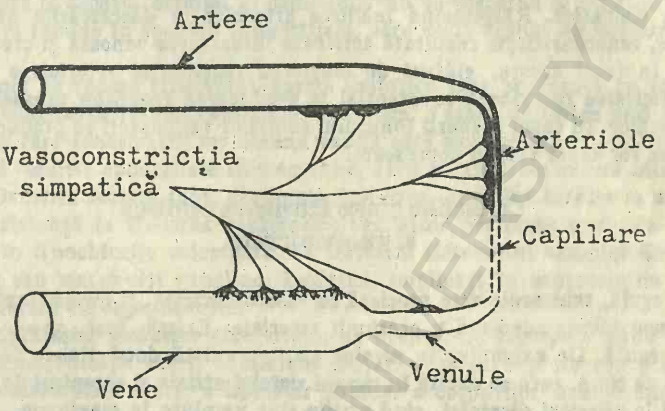


Fig. 339. Inervaţia simpatică a teritoriului pre- şi postcapilar

Stimularea simpaticului, care determină arterioloconstricţie, diminuează fluxul sangvin capilar; secţionarea fibrelor simpatice, determină capilarodilataţia şi creşterea fluxului sangvin.

Fibrele vegetative capilarodilatatoare aparţin fie parasimpaticului cranio-sacrat, pentru teritoriile capilare subordonate acestora, fie simpaticului colinergic.

În sens **capilarodilatator** acţionează şi **reflexele locale de axon** (fig. 340), **prin intermediul substanţei P**, care se eliberează la nivelul efectorului.

Reacţiile capilaro-motorii locale sînt sub controlul permanent al centrilor vasomotori, a căror tonus este întreţinut de centrii cortico-diencefalici. De aici rezultă

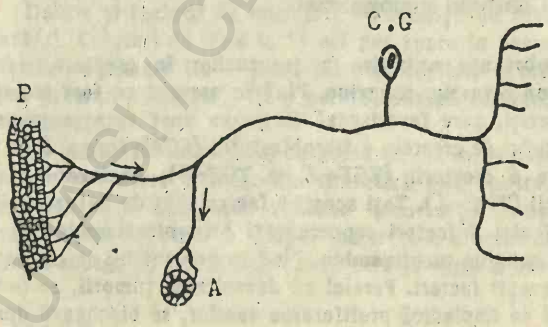


Fig. 340. Reflexul de axon. P — piele; A — arteriolă; CG — neuron din ganglionul spinal

reacţiile vasomotorii de origine centrală psihoafectivă de tipul eritemului pudic, paloarei sau congestiei feţei şi gîtului din timpul emoţiilor puternice, încordării nervoase etc.

Calea eferentă a sistemului venos

Sistemul venos dispune de un dispozitiv nervos bine reprezentat, mai ales la nivelul venelor mici şi mijlocii. Excepţînd teritoriul venos cefalic şi pelvin, care prezintă inervaţie dublă simpatică şi parasimpatică, restul venelor prezintă numai inervaţie simpatică. Răspunzînd înaintea arterelor la descărcările neuroreflexe simpatice, venoconstricţia rezultată activează întoarcerea venoasă şi creşte debitul cardiac. În felul acesta, alături de creşterea rezistenţei arteriolare periferice, venomotricitatea contribuie substanţial la producerea reacţiilor presoare simpatico-adrenergice. În cazul scăderii tonusului centrilor vasomotori se produc fenomene inverse, ce vor cauza reacţii depresoare.

Corelaţiile dintre activitatea cardiacă şi vasomotricitate

De regulă, tahicardia este asociată cu vasoconstricţia, şi invers, fapt ce contribuie la menţinerea adecvată a presiunii arteriale. Există, însă, şi excepţii de la această regulă. De exemplu, la nivelul atriilor există două tipuri de receptori: receptori de tip A, care se excită în timpul sistolei atriale şi receptori de tip B, care se excită la sfîrşitul diastolei, cînd atriile sînt umplute la maximum. Activitatea receptorilor B se intensifică cînd afluxul venos este mare. Răspunsul reflex, declanşat de aceşti receptori, constă în vasodilataţie şi scăderea presiunii sangvine, în timp ce inima îşi intensifică frecvenţa cardiacă.

Un alt exemplu este cel de producere a hipertensiunii, asociată cu bradicardia în urma creşterii presiunii intracraniene. În această situaţie se produce o excitare a centrului vasomotor prin CO_2 care determină la nivelul inimii bradicardie. De asemenea, cînd temperatura corpului creşte, frecvenţa cardiacă se măreşte, în timp ce vasele cutanate se dilată, iar presiunea sangvină scade sau rămîne nemodificată. Dacă temperatura lichidului de perfuzie creşte, frecvenţa cardiacă se măreşte. Probabil că efectul febrei asupra ritmului cardiac se datorează, cel puţin parţial, acestui fapt.

Controlul angiogenezei

Pentru asigurarea cu substanţe nutritive a ţesuturilor în creştere, este necesară proliferarea simultană a vaselor sangvine. Pînă în prezent au fost izolaţi şi caracterizaţi 8 factori diferiţi, care favorizează formarea unor vase sangvine: forma bazică şi acidă a factorului de creştere a fibroblastului (FGF); forma $\mathcal{L}$ şi β a factorului de transformare a creşterii (TGF–$\mathcal{L}$ şi TGF–β), angiogenina şi factorul de necrozare a tumorii (TNF–$\mathcal{L}$). Toţi aceşti 6 factori sînt de natură polipeptidică, la care se adaugă alţi 2 factori reprezentaţi prin nicotinamidă şi o moleculă mai complexă, care conţine nicotinamida. Pînă în prezent nu se cunoaşte modul în care acţionează aceşti factori. Paralel cu dezvoltarea tumorii, se dezvoltă şi vasele sangvine. Dacă se împiedică proliferarea vaselor, se blochează dez-

voltarea tumorii. În prezent, se depun eforturi de a identifica substanţele, ce inhibă angiogeneza în tumori. **Heparina** facilitează angiogeneza, iar **protamina** o inhibă.

CIRCULAŢIA LIMFATICĂ

Sistemul limfatic reprezintă o cale derivată de drenaj a plasmei interstiţiale restante spre torentul sangvin de întoarcere al marii circulaţii. Circa 10–15% din plasmă filtrată la capătul arterial al capilarelor nu se resoarbe la capătul venos al capilarului, ci rămîne în spaţiile interstiţiale, care va fi drenat de sistemul limfatic.

Din punct de vedere structural, vasele limfatice sînt prevăzute cu valvule şi rezultă din confluarea reţelei capilarelor limfatice. Vasele limfatice mici prezintă un endoteliu fără fenestraţii; membrana bazală este subţire sau poate lipsi; legăturile dintre celulele endoteliale sînt deschise, fără a exista conexiuni intercelulare strînse. Datorită acestui fapt, capilarele limfatice, deşi sînt închise la un capăt, nu opun rezistenţă la trecerea proteinelor sau altor particule mari din lichidul interstiţial în trunchiurile colectoare. Pe traiectul sistemului vascular limfatic se găsesc unul sau mai mulţi ganglioni limfatici, implicaţi în procesele de apărare locală şi generală ale organismului.

Rolul circulaţiei limfatice este triplu: de **drenaj**, de **transport** şi de **apărare**. Datorită permeabilităţii mari, capilarele limfatice asigură preluarea proteinelor cu greutate moleculară mare, a lipidelor şi chiar a corpurilor străine din spaţiile interstiţiale şi trecerea acestora în circulaţie. La funcţia de drenaj şi de curăţire a spaţiului lacunar intercelular se adaugă capacitatea de reţinere şi distrugere a corpilor străini (bacterii, celule, virusuri) ajunşi la nivelul ganglionilor limfatici prin reacţii locale de apărare nespecifică (fagocitoză) şi specifică (anticorpogeneză, apărare imunitară).

Funcţia de transport priveşte atît constituenţii plasmei interstiţiale, cît şi substanţele nutritive resorbite de la nivelul mucoasei gastrointestinale. Mai ales grăsimile sînt absorbite pe această cale sub formă de **chilomicroni**.

Compoziţia. Limfa, fiind o fracţie de plasmă interstiţială, are compoziţie similară acesteia. Este mai săracă în proteine (2%) şi ceva mai bogată în lipide, mai ales după prînzuri (1–2%). Excepţie face doar limfa din canalul toracic, de origine hepatică şi intestinală, care poate atinge 2–4% pînă la 6% proteine în timpul digestiei şi absorbţiei intestinale.

Debite şi factorii de scurgere. În condiţii de repaus se formează 2–4 litri de limfă/zi. Creşteri de pînă la 14 ori pot apare în cazurile de presiune interstiţială mărită, ca urmare fie a presiunii intracapilare crescute (arteriolodilataţie, creşterea presiunii venoase), fie a permeabilizării capilarelor (substanţa P, histamina, kininele etc.).

La animalele inferioare, curgerea limfei se datorează prezenţei **inimilor limfatice**. La mamifere, întoarcerea limfatică este controlată de aceeaşi factori, care controlează şi circulaţia venoasă (contracţia muşchilor scheletici, presiunea intratoracică negativă în timpul inspiraţiei, efectul de sucţiune al sîngelui venos, care se scurge cu viteză mare şi în care se varsă limfa şi contracţia ritmică a pere-

ţilor vaselor limfatice mari). Datorită prezenţei valvulelor, contracţia muşchilor împinge limfa în direcţia inimii. Pulsaţiile arterelor din apropierea vaselor limfatice pot avea acelaşi efect. Efortul şi căldura măresc circulaţia limfatică, iar repausul o scade, predispunînd la stază şi edeme.

Nevertebratele şi unii peşti (ciclostomii) nu au sistem vascular limfatic. El apare pentru prima dată la peştii osoşi.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul XXIII

Formarea urinei. Micţiunea

Alături de funcţia endocrină, rinichiul efectuează 2 funcţii majore: în primul rînd, excretă majoritatea produşilor finali, rezultaţi din procese catabolice şi, în al doilea rînd, controlează concentraţia majorităţii compuşilor din lichidele corporale, fiind unul din cele mai importante organe, care intervin în menţinerea homeostaziei mediului intern.

Anatomia funcţională a nefronului. Cei 2 rinichi ai omului conţin circa 2,4–2,6 milioane de nefroni, care reprezintă unităţi morfologice şi funcţionale. Fig. 341, 342 redau schematic părţile unui nefron funcţional. Se observă cum arteriola aferentă se ramifică într-o reţea din cca 50 capilare paralele, care formează **glomerulul renal,** înconjurat de **capsula Bowman.** Foiţa viscerală a capsulei aderă la capilarele glomerulului. Glomerulul împreună cu capsula Bowman formează **corpusculul renal Malpighi,** situat totdeauna în zona corticală. Sîngele arterial părăseşte glomerulul prin arteriola eferentă şi formează o reţea de capilare peritubulare. **Capilarele din glomerul,** datorită rezistenţei periferice mari, **funcţionează** într-un mod **similar** cu capetele arteriale ale capilarelor tisulare, filtrînd continuu plasma sangvină în capsula Bowman. Pe de altă parte, **capilarele peritubulare,** datorită presiunii lor scăzute (cca 13 mm Hg), **funcţionează asemănător**

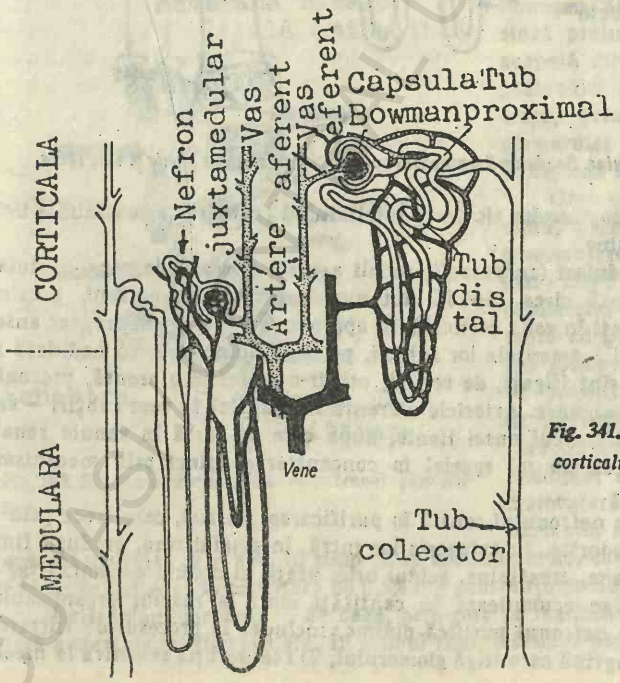


Fig. 341. Vascularizaţia nefronilor corticali şi juxtamedulari

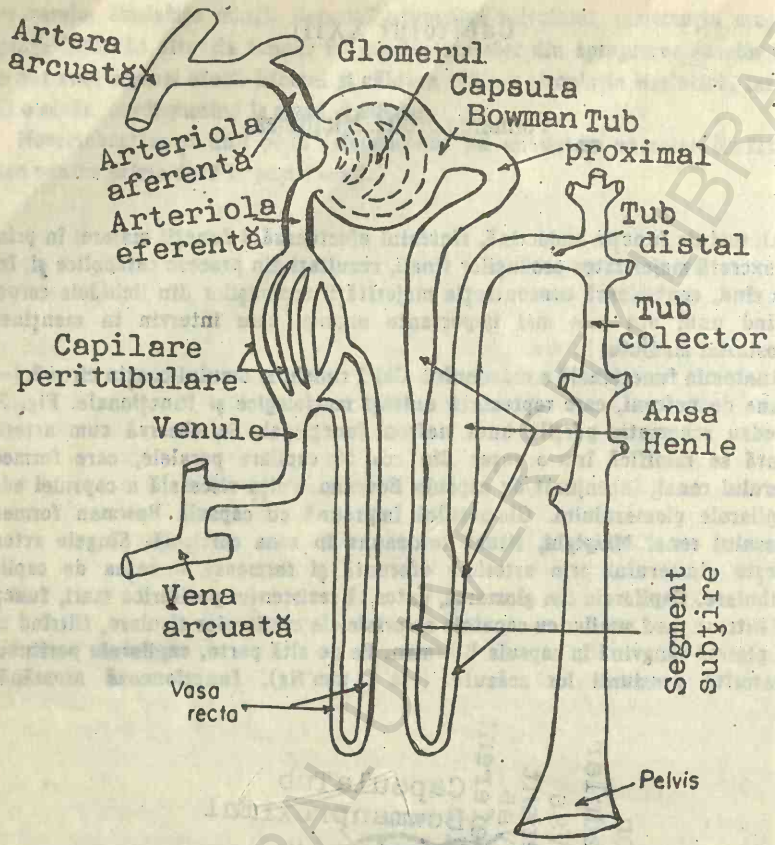


Fig. 342. Nefron juxtamedular. Se observă segmentul subţire şi gros al ansei Henle şi vasa recta

capetelor venoase ale capilarelor tisulare, determinînd reabsorbţia continuă a lichidelor în capilare sangvine.

Nefronii juxtamedulari (corpusculii renali aşezaţi aproape de zona medulară renală), care reprezintă circa 15–20% din numărul total de nefroni, prezintă corpusculii renali situaţi în zona corticală, în apropierea zonei medulare, iar ansele Henle lungi, în special segmentele lor subţiri, pătrund adînc în zona medulară internă. Glomerulii lor sînt irigaţi, de regulă, printr-o arteriolă aferentă, provenită direct dintr-o arteră mai mare. Arteriola eferentă se ramifică în vase subţiri – **vasa recta** – care urmează traseul ansei Henle, după care se varsă în venule renale. Aceste vase recta joacă un rol special în concentrarea urinei prin mecanismul contracurentului.

Funcţia de bază a nefronului constă în purificarea plasmei, care trece prin rinichi, de substanţe nedorite. În categoria lor intră, în primul rînd, produşii finali ai metabolismelor: ureea, creatinina, acidul uric, uraţii şi o serie de ioni, (Na, K, Cl, H), care deseori se acumulează în cantităţi mari la nivelul organismului. Mecanismul prin care nefronul purifică plasma, include: 1) procesul de filtrare a cca 1/5 din plasma sangvină care irigă glomerulul; 2) reabsorbţia selectivă la nivelul

nefronului a substanţelor necesare organismului şi 3) secreţia prin tubul nefronului a unor componente, care vor fi eliminate prin urină.

Filtrarea glomerulară

Filtrarea glomerulară are loc la nivelul glomerului renal Malpighi şi se face între sîngele din glomerulul renal şi capsula Bowman. Filtrarea glomerulară depinde de mai mulţi factori: 1) structura şi suprafaţa membranei filtrante; 2) presiunea efectivă de filtrare şi 3) debitul circulator renal.

Membrana filtrantă. Membrana prin care se realizează filtrarea, se numeşte **membrana glomerulară.** Este alcătuită din 3 mari straturi: 1) stratul celulelor endoteliale ale capilarelor; 2) membrana bazală şi 3) stratul celulelor epiteliale, ce delimitează suprafaţa capsulei Bowman.

Stratul endoteliului capilar este străbătut de mii de pori mici, numite **fenestre.**

Membrana bazală este compusă în special dintr-o reţea de fibre de proteoglican, care reprezintă, de asemenea, spaţii largi prin care poate filtra lichidul.

Între celulele endoteliale şi membrana bazală există celule stelate, numite **celule mesangiale,** cu prelungiri între celulele endoteliale ale anselor capilare şi membrana bazală (nu sînt indicate în fig. 343). Prezintă proprietăţi contractile, prin care intervin în reglarea filtrării glomerulare. De asemenea, au proprietăţi secretorii (inclusiv renină), captează anticorpi şi sînt implicaţi în producerea unor afecţiuni glomerulare.

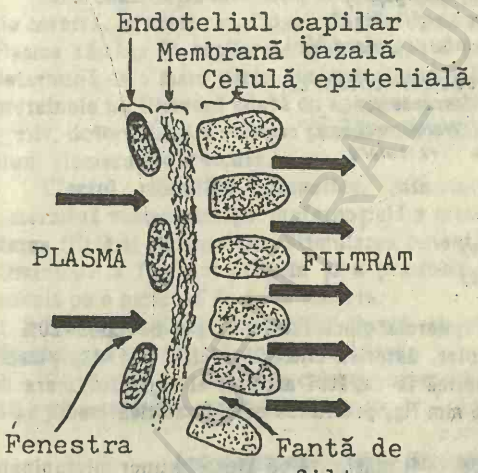


Fig. 343. Structura funcţională a membranei glomerulare

Stratul epitelial, reprezentat de foiţa viscerală a capsulei Bowman, nu este continuu, ci prezintă prelungiri digitiforme, care acoperă membrana bazală. Aceste prelungiri formează **fante de filtrare,** prin care trece filtratul glomerular înainte de a pătrunde în capsula Bowman.

Deşi numărul straturilor este mare, permeabilitatea membranei glomerulare este de 100–500 ori mai mare decît permeabilitatea capilarelor tisulare obişnuite. Cu toate că permeabilitatea membranei glomerulare este foarte mare, ea prezintă o mare **selectivitate în privinţa mărimii substanţelor,** care urmează a fi filtrate. De exemplu, substanţele cu greutate moleculară pînă la cca 5000 (de exemplu, insulina), se filtrează cu aceeaşi uşurinţă ca şi apa, în timp ce serumalbuminele, care au o greutate de circa 69000, se filtrează în cantitate de 0,5% din substanţa prezentă în plasmă.

Există două mecanisme de bază, prin care se realizează selectivitatea moleculară a membranei glomerulare. În primul rînd, **mărimea porilor** din membrană, per-

mite trecerea moleculelor care nu depăşesc 8 nm. Albuminele au un diametru de circa 6 nm, fapt ce permite filtrarea lor. Aici intervine cel de al doilea mecanism şi anume **încărcarea electrică a porilor:** porii glomerulului sînt căptuşiţi cu **proteine glicozilate,** care sînt puternic **electronegative.** Proteinele plasmatice sînt de asemenea puternic electronegative. Ca urmare, din cauza **repulsiei electrostatice,** proteinele plasmatice sînt împiedicate să treacă prin porii membranei glomerulare, încît filtratul glomerular conţine circa 0,03% proteine (cca 7% în plasmă).

Presiunea efectivă de filtrare. Filtrarea glomerulară are loc sub acţiunea aceloraşi factori, care acţionează şi la nivelul capătului arterial al capilarelor tisulare obişnuite. Ea este determinată de valoarea presiunii hidrostatice din capilar, căreia i se opune presiunea coloidosmotică din capilar şi presiunea intracapsulară. Presiunea coloidosmotică din capsula Bowman este neglijabilă. Dacă presiunea coloidosmotică intracapsulară creşte, ea va intensifica filtrarea lichidului prin membrana glomerulară (fig. 344).

Presiunea arterială la nivelul glomerulului variază la diferite specii de animale: la şobolan a fost evaluată la 45 mm Hg; la cîine, la 70 mm Hg. La om, se consideră ca fiind egală cu 60 mm Hg.

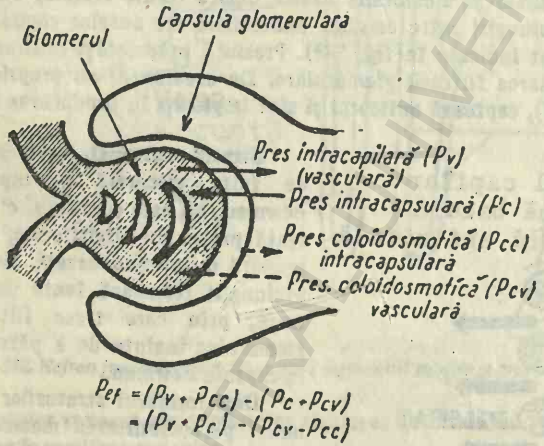


Fig. 344. Presiunea efectivă de filtrare (pef) în glomerulul renal

Presiunea coloidosmotică din capilarele glomerulare creşte cu circa 20% la capătul venos al capilarului glomerular, datorită filtrării a circa 1/5 din plasma sangvină. Dacă presiunea coloidosmotică la capătul arterial al capilarului era de 28 mm Hg, iar la capătul venos de 36 mm Hg, presiunea coloidosmotică medie va fi de 32 mm Hg.

Presiunea din capsula Bowman poate fi măsurată cu ajutorul unor micropipete introduse în lumen. La om această presiune se consideră a fi egală cu 18 mm Hg. Pe baza acestor date, presiunea efectivă de filtrare (Pef) = (P. arterială + P. coloidosmotică capsulară) – (P. intracapsulară + P. coloidosmotică vasculară) = (60 + 0) – – (18 + 32) = 10 mm Hg.

Debitul circulator renal. Debitul circulator renal reprezintă 21% din debitul cardiac, cu toate că rinichiul ocupă numai 0,5% din greutatea corporală. Dacă debitul circulator renal scade, volumul filtratului glomerular va fi redus. În acest caz, lichidul tubular se va deplasa prea lent de-a lungul tubilor nefronului, fapt ce accentuează reabsorbţia substanţelor care ar trebui să fie eliminate.

Creşterea debitului circulator renal intensifică rata de filtrare glomerulară din două cauze diferite: 1) **din cauza creşterii presiunii efective de filtrare** şi 2) din cauza **scăderii presiunii coloidosmotice intraglomerulare.** Scăderea presiunii coloidosmotice poate fi explicată astfel: în situaţia unei irigaţii normale, circa 1/5 din plasmă filtrează, fapt ce determină concentrarea proteinelor intravasculare, urmată de creşterea presiunii coloidosmotice, care se opune filtrării. Prin mărirea debitului circulator renal, procentul de plasmă filtrată diminuează, determinînd astfel o concentrare redusă a proteinelor, urmată de scăderea presiunii coloidosmotice. Ca urmare, filtrarea glomerulară se intensifică. În această situaţie, chiar dacă presiunea arterială intraglomerulară ar rămîne constantă, filtrarea glomerulară s-ar intensifica.

Efectul constricţiei arteriolei aferente asupra filtrării glomerulare

Constricţia arteriolei aferente scade fluxul sangvin la nivelul glomerulilor şi presiunea intraglomerulară. Ca urmare, rata filtrării glomerulare diminuează. Din contra, dilatarea arteriolei aferente măreşte presiunea intraglomerulară şi, respectiv, sporeşte cantitatea de filtrat glomerular format.

Efectul constricţiei arteriolei eferente asupra ratei de filtrare glomerulară

Constricţia arteriolei eferente măreşte rezistenţa la scurgerea sîngelui din glomerul, creşte presiunea intraglomerulară, mărind volumul filtratului glomerular.

Cînd constricţia arteriolei eferente este puternică şi de durată, apare o situaţie inversă. În acest caz, fluxul sîngelui la nivelul glomerulului începe să scadă, iar plasma rămîne în capilarele glomerulare o perioadă mai mare de timp, fapt ce determină ca o mare parte din apa plasmatică să se filtreze în capsulă. Deoarece proteinele nu filtrează odată cu apa, presiunea coloidosmotică a plasmei creşte progresiv, **determinînd o scădere paradoxală a filtrării glomerulare,** în ciuda unei presiuni glomerulare crescute.

Efectul stimulării simpatice. Stimularea sistemului vegetativ simpatic determină **vasoconstricţia** preferenţială a **arteriolei aferente,** prin care induce scăderea filtrării glomerulare. Stimularea puternică a simpaticului poate determina o diminuare a fluxului sangvin şi a presiunii glomerulare în măsură să provoace **anuria** pe o perioadă de 5–10 minute.

Prostaglandinele intensifică fluxul sangvin în zona corticală a rinichiului şi diminuează circulaţia în zona medulară.

După cum vom vedea în cele ce urmează, **angiotensina II** determină o **vasoconstricţie selectivă a arteriolei eferente.**

Autoreglarea ratei de filtrare glomerulară (RFG) prin autoreglarea debitului circulator renal

Rata filtrării glomerulare (RFG) rămîne constantă în cazul modificărilor presiunii arteriale sistemice în zona valorilor de 75–160 mm Hg. Aceasta se explică prin faptul că fiecare nefron este dotat cu două mecanisme feedback, care intervin în autoreglarea circulaţiei renale şi implicit a RFG: 1) mecanismul **feedback vasodilatator al arteriolei aferente** şi 2) mecanismul **feedback vasoconstrictor al**

arteriolei eferente. Aceste mecanisme formează **feedback-ul tubuloglomerular,** care se desfăşoară la nivelul complexului juxtaglomerular.

Complexul juxtaglomerular. Porţiunea iniţială a tubului distal (porţiunea iniţială care continuă segmentul gros al ansei Henle) se află localizată între arteriola aferentă şi eferentă (fig. 345). Celulele epiteliale ale tubului contort distal, care vin în contact cu arteriolele, sînt mai dense la acest nivel, formînd **macula densa.**

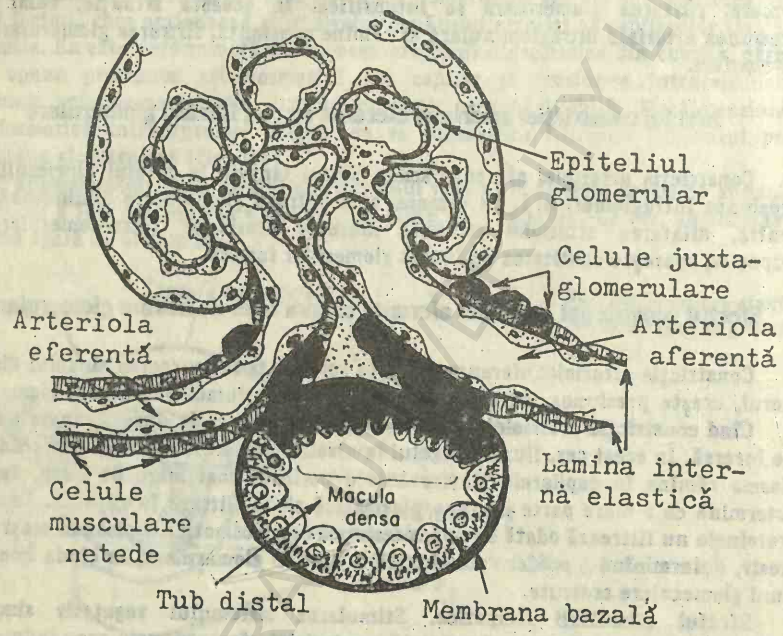


Fig. 345. Structura aparatului juxtaglomerular

Fibrele musculare netede ale arteriolelor aferente şi chiar eferente, sînt umflate şi umplute în special cu **granule de renină inactivă,** formînd **celulele juxtaglomerulare.** Întregul complex, alcătuit din macula densa şi celulele juxtaglomerulare formează **complexul (aparatul) juxtaglomerular.**

Structura anatomică a aparatului juxtaglomerular sugerează că intrarea în activitate a mecanismelor feedback spre arteriolele aferente şi eferente, este declanşată de compoziţia chimică a lichidului, ce scaldă zona maculei densa, dotată cu proprietăţi de chemoreceptori.

Mecanismul feedback vasodilatator al arteriolei aferente

Scăderea ratei de filtrare glomerulară, determină o reabsorbţie masivă a ionilor de Na şi Cl în zona segmentului ascendent al ansei Henle, ce duce la scăderea concentraţiei acestor ioni din lichidul ce scaldă macula densa. Scăderea

concentrației ionilor indicați declanșează un semnal din zona maculei densa, care dilată arteriola aferentă. Acest mecanism de autoreglare pare a funcționa în felul următor:

1) Un volum redus de filtrat glomerular determină scăderea concentrației ionilor de Cl și Na de la nivelul maculei densa.

2) Scăderea concentrației ionilor determină dilatarea arteriolei aferente.

3) Dilatarea arteriolei aferente mărește fluxul sangvin glomerular și presiunea arterială la nivelul glomerulului.

4) Creșterea fluxului sangvin și a presiunii glomerulare intensifică filtrarea glomerulară, urmată de diminuarea reabsorbției masive a Na și Cl la nivelul segmentului ascendent al ansei Henle. Deci, acest mecanism feedback controlează atît RFG, cît și debitul circulator renal.

Mecanismul feedback vasoconstrictor al arteriolei eferente

Acest mecanism funcționează astfel:

1) Scăderea concentrației ionilor de Cl și Na de la nivelul maculei densa, din motivele indicate mai sus, se pare că declanșează **eliberarea reninei** din celulele juxtaglomerulare.

2) Renina acționează asupra angiotensinogenului plasmatic, dînd naștere angiotensinei I, care sub acțiunea enzimei de conversie se transformă în octapeptidul **angiotensina II.**

3) Angiotensina II contractă arteriola eferentă, prin care se induce creșterea presiunii glomerulare.

4) Creșterea presiunii glomerulare intensifică RFG, care va readuce concentrația ionilor de Na și Cl, de la nivelul maculei densa, la valori normale.

Deci, acesta reprezintă un alt mecanism feedback negativ de menținere la valori constante a RFG prin vasoconstricția arteriolei eferente. Cînd ambele mecanisme feedback funcționează simultan, RFG se modifică numai cu cîteva procente, cu toate că presiunea arterială sistemică suferă mari oscilații (între 75–160 mm Hg).

În reglarea debitului circulator renal, se pare că rolul dominant este deținut de mecanismul feedback vasodilatator al arteriolei aferente.

În afara mecanismelor descrise, activarea sistemului renină – angiotensină are loc, printre altele, și în următoarele situații: 1) **stimularea nervilor renali,** prin receptori beta-adrenergici, ca urmare a creșterii tonusului centrilor vasomotori, în urma diminuării semnalelor inhibitoare de la baroreceptorii zonelor reflexogene, determinată de scăderea presiunii sangvine sistemice; 2) **scăderea presiunii sangvine la nivelul celulelor juxtaglomerulare;** 3) **prostaglandinele** și în special **prostaciclina** acționează direct asupra celulelor juxtaglomerulare, determinînd eliberarea reninei. După unii cercetători, macula densa intensifică secreția reninei prin intermediul prostaglandinelor sintetizate în zona corticală a rinichiului.

Angiotensina II, vasopresina ca și presiunea arterială mărită de la nivelul arteriolei aferente, inhibă secreția reninei, prin acțiunea asupra celulelor juxtaglomerulare.

Unii factori care intervin în reglarea sistemului renină – angiotensină și rolul angiotensinei în reglarea presiunii sistemice sau de la nivelul glomerulului renal, sînt indicați în fig. 346. Reamintim că angiotensina II poate interveni în creșterea

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

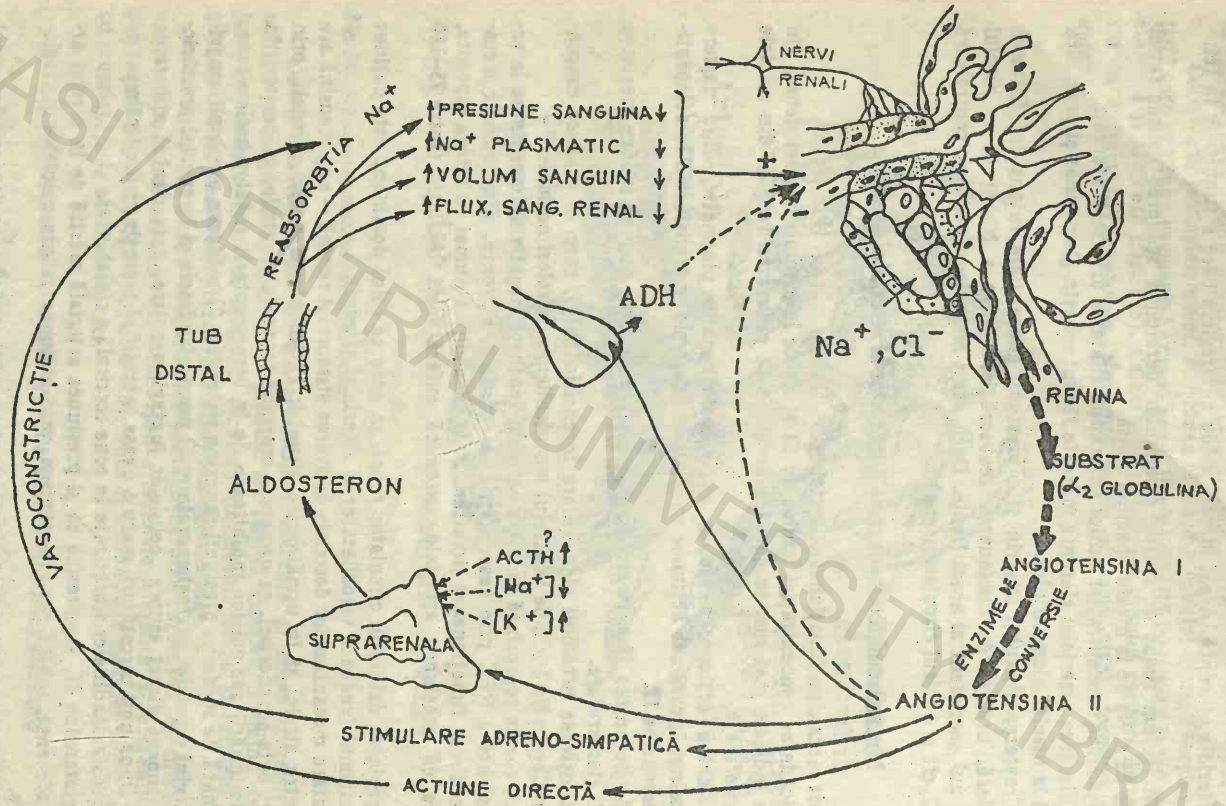


Fig. 346. Unii factori care intervin în reglarea secreției reninei

presiunii sangvine prin **vasoconstricţia arteriolară**, prin controlul volumului lichidului extracelular, **activînd centrul setei** (prin intermediul organului subfornical şi al organului vascular al lamei terminale), **activînd secreţia vasopresinei şi a aldosteronului.** De asemenea, **contractă celulele mesangiale**, care determină scăderea RFG.

Unii fiziologi consideră că **autoreglarea circulaţiei renale** s-ar realiza **printr-un mecanism miogen.** Creşterea presiunii sangvine determină întinderea muşchilor netezi din tunica medie, care induce contracţia lor, urmată de vasoconstricţie şi diminuare a fluxului sangvin. Cînd presiunea sangvină scade, arteriolele pot fi dilatate, intensificînd irigarea rinichiului. Totuşi acest mecanism încă nu a fost bine dovedit.

Debitul renal se determină **prin metoda clearanceului** acidului para-aminohipuric (PAH) sau a diiodrastului. Aceste substanţe, cînd se află solvite în plasmă în concentraţie nu prea mare, sînt depurate la nivelul rinichiului aproape în totalitate în urma unui singur circuit sangvin prin rinichi. Eliminarea lor aproape totală se realizează în cazul cînd substanţa filtrată nu se resoarbe, iar cantitatea de substanţă care nu a fost filtrată, va fi secretată de tubii nefronului. Determinat prin această metodă, debitul renal este egal cu cca 1200 ml sînge/minut, fapt ce corespunde la 1700 litri sînge/24 ore.

Urina primară

Plasma sangvină, filtrată la nivelul membranei glomerulare, se numeşte **filtratul glomerular** sau **urina primară.** Compoziţia filtratului glomerular este aproape aceeaşi cu a plasmei sangvine, filtrată la capătul arterial al capilarelor tisulare în lichidul interstiţial. Filtratul glomerular nu conţine hematii, iar proteinele sangvine se află în cantitate nesemnificativă (cca 0,03%).

Compoziţia în electroliţi şi alte substanţe solvite este, de asemenea, similară cu a lichidului interstiţial. Totuşi, din cauza cantităţii reduse a ionilor proteici electronegativi, care se găsesc în filtratul glomerular, se produce efectul de echilibru Donnan, prin intervenţia căruia alţi ioni electronegativi (cloruri, bicarbonaţi etc.) se găsesc în filtratul glomerular într-o cantitate mai mare, iar concentraţia ionilor pozitivi este cu cca 5% mai redusă comparativ cu plasma sangvină. Sub aspect practic, **urina primară** poate fi **asemănătoare** cu **plasma deproteinizată.**

Volumul de urină primară, format în fiecare minut în cei 2 rinichi, se numeşte **rata de filtrare glomerulară (RFG).** Are o valoare de cca 125 ml/minut, putînd varia în diferite condiţii fiziologice de la cîţiva ml/minut pînă la 200 ml/minut. Deoarece în fiecare minut prin rinichi trec circa 650 ml plasmă sangvină, din care se formează 125 ml de urină primară, rezultă că la nivelul glomerulului renal se filtrează doar 19% (1/5) din plasma sangvină glomerulară. În 24 ore se formează cca 180 litri de urină primară. Dacă avem în vedere că un om de 70 kg conţine circa 45 l apă, întreaga cantitate de apă poate fi filtrată şi resorbită la nivelul rinichiului de 4 ori în 24 ore; cei cca 12 litri de lichid extracelular pot fi filtraţi şi resorbiţi de cca 15 ori, iar volumul plasmei sangvine (cca 3 l), de 60 ori/zi.

Rata de filtrare glomerulară poate fi determinată cu ajutorul clearance-ului acelor substanţe, aflate în plasmă, care se filtrează complet la nivelul membranei glomerulare, fără a fi resorbite sau secretate de pereţii tubului. Prin **clearance** sau **coeficient de depuraţie** al unei substanţe se subînţelege volumul de plasmă care,

la trecerea prin rinichi, se purifică. Cea mai potrivită substanţă folosită în determinarea ratei de filtrare glomerulară este **inulina**, un polizaharid cu greutate moleculară de 5200. De exemplu, dacă concentraţia inulinei din plasmă a fost de 0,1 g %, iar în urină trec în fiecare minut 0,125 g inulină, rezultă că în fiecare minut trebuie să se formeze 125 ml de urină primară, respectiv, 125 ml de plasmă se purifică în fiecare minut. **Manitolul** este un alt polizaharid, utilizat frecvent în determinarea clearance-ului.

Clearance-ul plasmatic pentru orice substanţă poate fi calculat după următoarea formulă:

$$\text{Clearance-ul plasmatic (ml/minut)} = \frac{\text{Vu (ml/minut)} \times \text{Cu}}{\text{Cp}}$$

în care Vu = volumul de urină (ml/minut); Cu = concentraţia substanţei din urină şi respectiv din plasmă (Cp).

Substanţele, a căror clearance este mai mic decît a inulinei, sînt substanţe care se resorb la nivelul tuburilor, iar substanţele care au clearance-ul mai mare decît al inulinei, sînt cele care se secretă la nivelul tuburilor.

REABSORBŢIA ŞI SECREŢIA LA NIVELUL TUBURILOR RENALI

Filtratul glomerular se scurge de-a lungul segmentelor tubului nefronului: tub contort proximal → ansa Henle → tub contort distal şi prin tubul colector pătrunde în pelvis. De-a lungul acestui traseu substanţele sînt reabsorbite sau secretate selectiv de epiteliul tubular, iar lichidul final, care pătrunde în pelvis, formează **urina**. Reabsorbţia joacă un rol mult mai important decît secreţia. Secreţia are importanţă deosebită în determinarea cantităţii de K^+, H^+ şi a altor substanţe, care urmează a fi excretate prin urină.

Mecanismul de bază al reabsorbţiei şi secreţiei tubulare

Mecanismele de bază ale transportului prin membranele tubului nefronului sînt în linii mari aceleaşi care asigură transportul prin membrane sau alte zone corporale. Ele pot fi divizate în **transport activ** şi **transport pasiv.**

Transportul activ

Transportul ionilor de Na. În general, cele mai active procese de reabsorbţie şi secreţie (cca 80% din total) au loc la nivelul tubului contort proximal, din care cauză el prezintă şi o structură histologică adecvată: suprafaţă mare de contact între lumenul tubului şi interiorul celulelor, realizată prin marginea în perie a membranelor celulelor tubulare dinspre polul apical (fig. 347). Conexiunile dintre celulele tubulare sînt etanşe (**joncţiuni etanşe**) numai spre polul luminal, iar în restul zonelor există **spaţii intercelulare laterale**, care contribuie la mărirea suprafeţei. În aceste spaţii este transportat Na^+ în mod activ prin intervenţia pompei Na–K–ATP-azei. Deci, transportul activ se realizează numai la nivelul membranei bazolaterale. De notat că: 1) sub acţiunea Na–K–ATP-azei, pentru fiecare $3Na^+$ expulzaţi din celulă, sînt introduşi $2K^+$. Ca urmare a expulziei Na^+ intracelu-

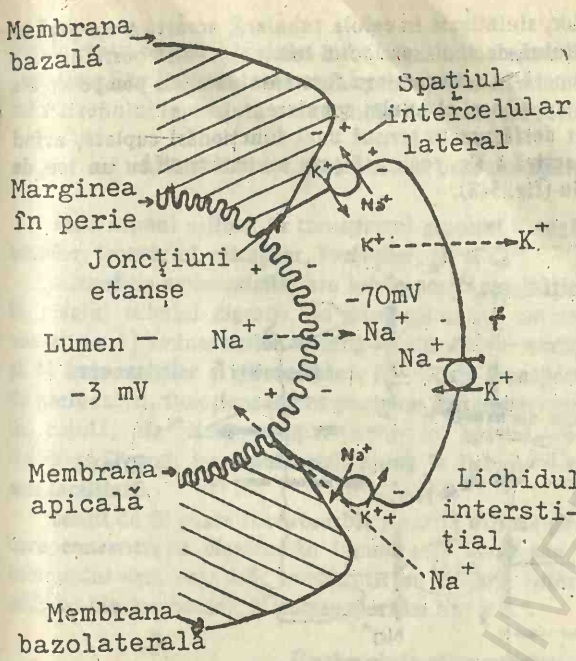


Fig. 347. Mecanismul reabsorbţiei Na în tubul proximal. Linia continuă — transport activ; punctat — transport pasiv. O cantitate de Na şi apă difuzează în lumen prin joncţiuni etanşe

lar, concentraţia lui din celulă scade, **accentuînd astfel gradientul de concentraţie a Na^+** din lumen şi Na^+ intracelular. Conform gradientului de concentraţie, **Na^+ difuzează pasiv în celulă** prin membrana apicală a celulelor tubulare; 2) expulzia Na^+ din celulă **accentuează electronegativitatea intracelulară** la −70 mV, în timp ce în lumen, încărcarea este de −3 mV. Diferenţa de −67 mV între interiorul celulei şi lumenul tubului reprezintă o forţă de atracţie a Na^+ în interiorul celulei. Deci, difuzia Na^+ din lumen în celulă prin marginea în perie este cauzată atît de diferenţa de concentraţie a ionului — **gradientul chimic**, cît şi de diferenţa electrică şi, împreună cu gradientul chimic, formează **gradientul electrochimic.**

Trecerea Na^+ şi a apei (care a pătruns prin osmoză, ca urmare a gradientului de concentraţie) **din spaţiul intercelular** şi lichidul interstiţial **în capilarele peritubulare este controlată de aceleaşi forţe Starling**, care controlează transportul pasiv la nivelul oricărui capilar: diferenţa presiunii hidrostatice şi coloid-osmotice. Dacă presiunea hidrostatică din interiorul capilarului creşte şi/sau concentraţia proteinelor intravasculare scade, în capilare pătrunde o cantitate redusă de apă şi Na^+. Aceasta va cauza expansiunea spaţiilor intercelulare, urmată de difuzia pasivă a Na^+ şi a apei din spaţiile intercelulare în lumenul tubului prin joncţiunile etanşe intercelulare (fig. 347). Din cauza retrodifuziei, absorbţia netă a Na^+ diminuează.

În zona îngroşată a segmentului ascendent al ansei Henle, Na^+ este **cotransportat** din lumen în epiteliul tubular împreună cu K^+ şi Cl^-, după care va fi transportat activ în spaţiul intercelular lateral. Deci, transportul Na^+ la nivelul tuburilor nefronului se face în mod activ, cu excepţia segmentului subţire al ansei Henle.

Spre deosebire de reabsorbţia proximală, **transportul activ al Na la nivelul tubului distal se află sub controlul aldosteronului.** Aldosteronul controlează această absorbţie, favorizînd pătrunderea Na în mediul intracelular, **printr-o**

acţiune permisivă a proteinelor, sintetizate în celula tubulară; aceasta permează ar facilita intrarea apicală a sodiului, deci, dinspre polul luminal. O altă posibilitate a intervenţiei aldosteronului constă în activarea sau formarea unei noi pompe de Na (fig. 348), care acţionează la polul bazal al celulei tubulare.

Activitatea pompelor s-ar desfăşura în sensul unei funcţionări cuplate, avînd drept rezultat o reabsorbţie activă a Na, realizată prin schimb ionic cu un ion de hidrogen sau un ion de potasiu (fig. 348).

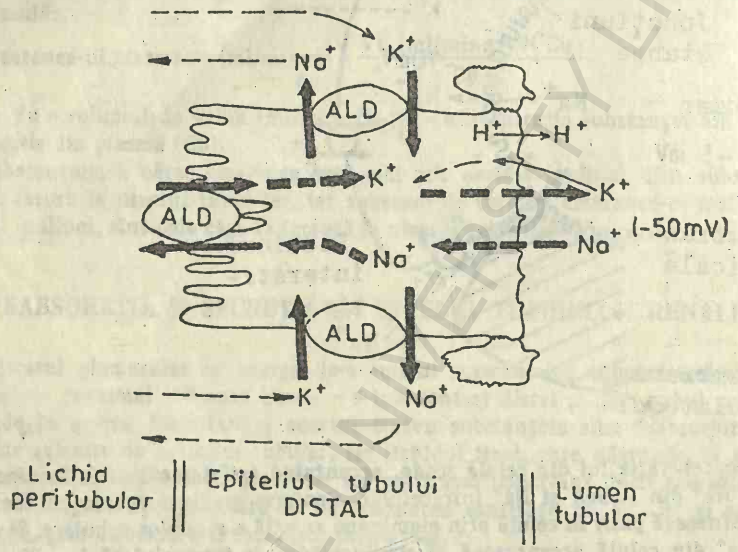


Fig. 348. Reabsorbţia Na^+ în tubul distal. ALD – aldosteron (Din Haulică)

Angiotensina II diminuează excreţia de Na^+ şi apă.

Peptidul atrial natriuretic intensifică excreţia Na^+ prin intensificarea ratei de filtrare glomerulară.

Reabsorbţia glucozei. Glucoza este reabsorbită la nivelul tubului contort proximal printr-un mecanism activ, încît lichidul care pătrunde în ansa Henle, este lipsit de această substanţă.

În general, deoarece fiecare substanţă reabsorbită activ necesită un transportor specific la nivelul celulelor tubulare, pentru fiecare substanţă există o cantitate maximă, care poate fi reabsorbită. Această valoare se numeşte **transport maxim** al substanţei respective **(Tm)**. Tm al glucozei la nivelul rinichiului se situează în jurul valorii de 220 mg/minut. În mod normal, **glucozuria** apare la valori ale glicemiei în sîngele venos de peste 180 mg%. Deci, pînă la aceste valori, glucoza filtrată nu va depăşi Tm, putînd fi reabsorbită în totalitate (valoarea normală maximă a glicemiei este de cca 120 mg%).

Mecanismul reabsorbţiei glucozei la nivelul nefronului este similar cu mecanismul absorbţiei glucozei la nivelul intestinului: **glucoza şi Na^+ se fixează de aceeaşi proteină cotransportoare** („simport"), iar energia necesară transportului glucozei este furnizată indirect, de la transportul activ al Na^+ prin Na–K–ATP-ază. De la

nivelul intracelular al celulei tubulare, unde a ajuns împreună cu Na^+, glucoza se deplasează în lichidul interstiţial prin simplă difuzie. Transportul glucozei la nivelul nefronului reprezintă un exemplu de transport activ secundar.

Alte substanţe transportate prin transport activ secundar

Mecanismul utilizat în transportul glucozei îl regăsim şi la transportul aminoacizilor, lactatului, citraţilor, fosfaţilor, H^+ şi Cl^-.

Absorbţia aminoacizilor are loc în porţiunea iniţială a tubului proximal. Ca şi la nivelul tubului digestiv, se pare că există cotransportori diferiţi pentru reabsorbţia: 1) aminoacizilor neutri; 2) dibazici; 3) aminoacizilor dicarboxilici (acizi) şi 4) iminoacizilor şi glicocolului. Proteinele transportoare pentru aceste 4 grupe de aminoacizi, funcţionează ca proteine cotransportoare cu Na^+. După pătrunderea în celulă, Na^+ este pompat activ în spaţiul intercelular prin intervenţia Na–K–ATP-azei, iar aminoacizii ajung în lichidul interstiţial prin difuzie liberă sau facilitată.

Ionul de Cl poate fi reabsorbit prin: 1) difuzie pasivă, care are loc în cazul în care concentraţia clorului în lumen este mare sau cînd încărcarea electrică a lumenului este negativă, comparativ cu lichidul interstiţial (deci, conform gradientului electrochimic); 2) cotransport cu Na^+ şi K^+.

Reabsorbţia altor substanţe

Printre substanţe reabsorbite activ se numără şi acidul ascorbic, corpii cetonici (acetoacetatul şi beta-hidroxibutiratul), acidul uric, creatina şi sulfaţii.

Transportul maxim al acestor substanţe variază între valori foarte mici sau foarte ridicate. În unele cazuri, transportorii pot fi comuni pentru mai multe substanţe: unele substanţe se transportă în ambele direcţii, iar alte mecanisme de transport prezintă numai unele trepte comune.

Transportul ionului de potasiu

Procesul activ de reabsorbţie a potasiului are loc cu precădere la nivelul tubului contort proximal (fig. 349). Acest proces continuă şi după trecerea de tubul contort proximal, deoarece în tubul distal ajunge o mică fracţiune de K^+ filtrat (fig. 349).

La nivelul tubului contort distal, ionul de K este în general secretat în urină în schimbul ionilor de Na (fig. 348). Procesul de secreţie continuă şi la nivelul tubului colector, datorită gradientului electric ridicat cu negativitatea în lumenul tubular (–50 mV), realizat de absorbţia Na^+; membrana tubului distal este foarte permeabilă pentru K^+, permiţînd ieşirea lui din celulă. Singura forţă care se opune este transportul activ de K^+ din lumenul tubular. Cantitatea de K^+ secretată de-a lungul porţiunii distale a nefronului depinde de echilibrul dintre aceste două procese. Dacă rezerva de Na^+ este reabsorbită înainte de capătul nefronului, forţa generată prin transportul Na^+ scade şi atunci K^+ este reabsorbit din urină în cantităţi foarte mari chiar şi la acest nivel.

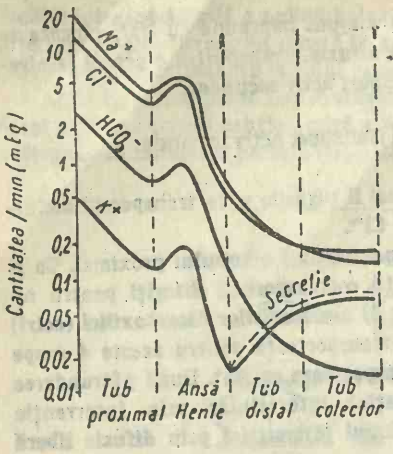


Fig. 349. Reabsorbția și secreția ionilor de-a lungul segmentelor nefronului

Mecanismul reabsorbției ionilor HCO_3^-

Ionii de bicarbonați sînt reabsorbiți îndeosebi sub formă de CO_2, care se realizează astfel (fig. 350): bicarbonatul de sodiu filtrat disociază la nivelul lumenului în HCO_3^- și Na^+. Na^+ se reabsoarbe prin mecanismul activ, iar HCO_3^- se combină cu H^+ secretați de epiteliul tubular. H_2CO_3 disociază în CO_2 și H_2O. CO_2 fiind liposolubil, difuzează prin membrana tubulară în interiorul celulei, unde sub acțiunea carboanhidrazei este transformat în H_2CO_3, iar HCO_3^-, rezultat din disocierea acidului carbonic, difuzează în lichidul peritubular, unde reface $NaHCO_3$. Reacția este limitată de disponibilitatea H^+. Cînd se filtrează o cantitate mai mare de bicarbonat, ca în alcaloză, excesul va fi eliminat în urină, deoarece membranele tubulare sînt puțin permeabile pentru aceștia ioni.

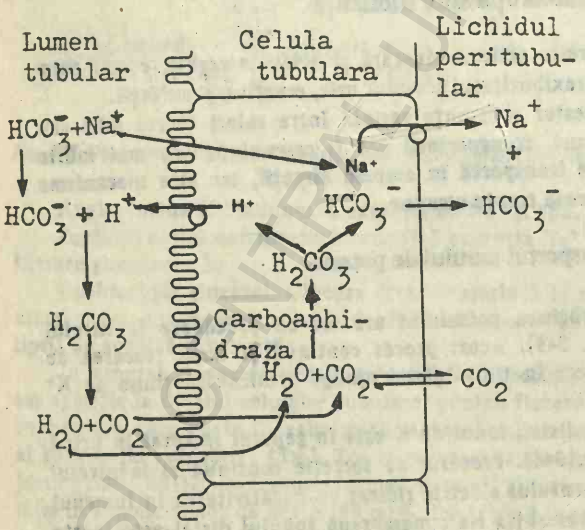


Fig. 350. Mecanismul reabsorbției ionilor de bicarbonat

Transportul altor ioni

Deși mecanismul absorbției altor ioni, în afara celor indicați în fig. 349, este mai puțin cunoscut, ionii de Ca, Mg și alți ioni pozitivi sînt reabsorbiți printr-un mecanism activ, iar ionii negativi se absorb cu pasivitate, datorită gradientului elec-

tric. Ionii negativi de fosfaţi, sulfaţi şi nitraţi sînt reabsorbiţi prin transport activ, îndeosebi la nivelul tubului contort proximal.

Absorbţia apei

Ca urmare a absorbţiei active şi pasive a ionilor de-a lungul tuburilor nefronului, concentraţia sărurilor în lumenul tubului scade, iar în lichidul peritubular creşte. Acest procedeu creează o diferenţă de concentraţie, care determină **difuzia apei** din lumenul tubului în lichidul interstiţial **prin procesul de osmoză.** În general, se consideră că apa, la diverse nivele ale organismului, se absoarbe printr-un mecanism pasiv, de osmoză.

În diverse segmente ale nefronului apa se absoarbe în proporţie diferită, în funcţie de permeabilitatea membranei tubulare. În zone intens permeabile, cum este tubul proximal, concentraţia lichidului interstiţial depăşeşte numai cu cîţiva miliosmoli concentraţia soluţiei din lumen.

Pe de altă parte, o porţiune din tubul distal este aproape complet impermeabilă pentru apă, un fapt deosebit de important în mecanismul concentrării urinei (v. Mecanismul concentrării urinei prin contracurent).

În diverse segmente ale nefronului apa se reabsoarbe procentual astfel: la nivelul **tubului proximal,** a cărei structură a fost indicată în fig. 347, **se reabsoarbe 65%** din filtratul glomerular.

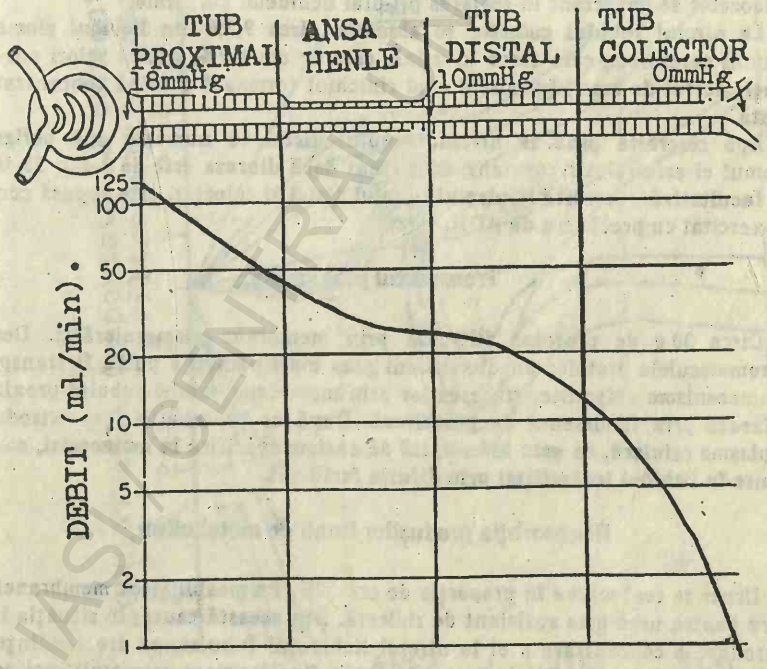


Fig. 351. Debitul lichidului tubular în diverse segmente ale nefronului. Debitul este indicat pe scară semilogaritmică. Se remarcă diferenţa enormă între segmentele proximale şi distale ale nefronului

La nivelul **ansei Henle,** segmentul subțire descendent este foarte permeabil pentru apă și moderat permeabil pentru uree, Na și majoritatea altor ioni, fiind adaptat pentru simpla difuzie a substanțelor prin pereții săi. Segmentul subțire ascendent al ansei Henle este mai puțin permeabil pentru apă, dar mai permeabil pentru uree. Segmentul gros ascendent al ansei Henle este aproape impermeabil pentru apă și uree. În total, **la nivelul ansei Henle,** se absoarbe **15%** din apă.

În **tubul contort distal** pătrunde cca 20% din filtratul glomerular. El prezintă **două părți:** prima porțiune, care continuă segmentul gros al ansei Henle, se numește **segmentul de diluție** și reprezintă caracteristicile segmentului gros al ansei Henle, în sensul că **e impermeabil pentru apă** și uree, dar poate absorbi alți ioni.

Segmentul de diluție continuă cu **ultima parte a tubului contort distal,** care este **permeabil pentru apă numai în prezența** ADH-ului. La acest nivel se absoarbe **10% din apa glomerulară.**

Epiteliul tubului colector prezintă două caracteristici importante, privind funcția renală:

1) **Permeabilitatea pentru apă** a tubului colector este **controlată** în special de nivelul hormonului ADH. De asemenea, permeabilitatea pentru uree este destul de redusă și poate fi intensificată de prezența ADH-ului, permițînd difuzia ureei în lichidul interstițial.

2) La acest nivel se secretă ionii de hidrogen, împotriva gradientului de concentrație. După cum vom vedea la capitolul privind rolul rinichiului în reglarea pH-ului mediului intern, tubul colector, prin secreția ionilor de hidrogen, are un rol deosebit de important în reglarea pH-ului lichidelor corporale.

La nivelul tubului colector se absoarbe circa 9,3% din lichidul glomerular. **Volumul neresorbit,** care trece în urină, este de cca **0,7%.** Aceste valori pot suferi variații destul de mari, îndeosebi cînd rinichiul formează o urină concentrată sau diluată.

Apa resorbită pînă la nivelul tubului distal se numește **apă obligatorie.** Volumul ei este relativ constant, indiferent dacă diureza este de 1 sau 23 litri/zi. **Apa facultativă,** resorbită la nivelul tubului distal și colector, este supusă controlului exercitat cu precădere de ADH.

Transportul proteinelor

Circa 30 g de proteine filtrează prin membrana glomerulară/zi. Deoarece macromoleculele proteice au dimensiuni prea mari pentru a putea fi transportate prin mecanisme obișnuite, trecerea lor prin membrana celulei tubului proximal se realizează prin fenomenul de **pinocitoză.** După ce proteina a fost introdusă în citoplasma celulară, ea **este hidrolizată** de enzime specifice **în aminoacizi,** care sînt **trecute în lichidul interstițial prin difuzie facilitată.**

Reabsorbția produșilor finali de metabolism

Ureea se reabsoarbe în proporție de cca 50%. Permeabilitatea membranelor celulare pentru uree este suficient de ridicată. Din această cauză, în situația în care se produce o concentrare a ei la nivelul lichidului tubular, ea are tendința de a difuza în spațiul interstițial. Totuși în urina finală, ureea este mult mai concentrată decît în plasmă. Acest fenomen se datorează permeabilității diferite a

segmentelor nefronului şi mecanismului de menţinere a unei concentraţii ridicate de uree în zona medulară internă a rinichiului (v. Mecanismul de concentrare a urinei).

Creatinina nu se reabsoarbe, ci din contra, o cantitate redusă este secretată în lumenul tubului la nivelul tubului proximal, încît cantitatea de creatinină excretată creşte cu circa 20%.

Ionii uraţi se resorb în proporţie de cca 86%. Alţi produşi finali de metabolism, cum ar fi sulfaţii, fosfaţii şi nitraţii, sînt transportaţi într-un mod asemănător cu ionii uraţi. Toţi aceşti produşi se absorb într-o cantitate mai redusă comparativ cu apa, ceea ce determină o concentrare treptată a lor spre segmentele terminale ale nefronului.

Concentraţia substanţelor în diferite segmente ale nefronului. Concentraţia substanţelor în diverse segmente ale nefronului depinde de cantitatea de substanţă reabsorbită, comparativ cu resorbţia apei (fig. 352). În această figură sînt grupate substanţele în 3 categorii:

1) **substanţe cu valoare nutritivă** – glucoza, proteinele, aminoacizii – care sînt rapid resorbite, încît concentraţia lor, începînd cu ansa Henle şi pînă la urina finală, este aproape zero.

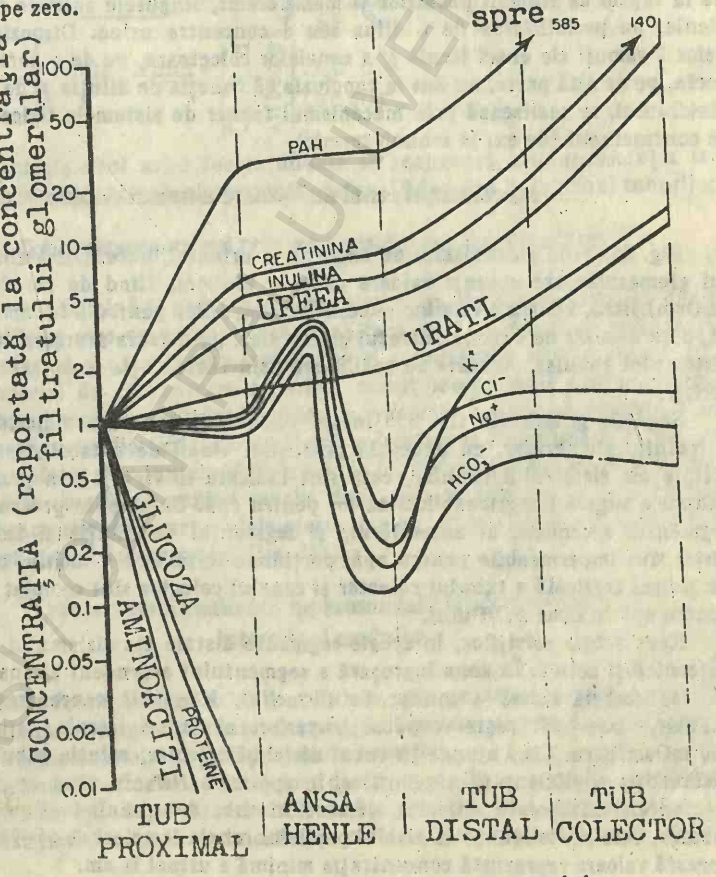


Fig. 352. Modificarea concentraţiei diferitelor substanţe în diverse segmente tubulare

2) Concentraţia produşilor finali de metabolism, a inulinei şi a acidului para-aminohipuric (PAH), creşte progresiv de-a lungul sistemului tubular, deoarece resorbţia lor este mai mică sau lipseşte. Ionul de potasiu intră în această categorie, datorită secreţiei la nivelul tubului distal şi colector.

3) A treia categorie o formează substanţele, care se elimină în urină în concentraţie apropiată de cea a filtratului glomerular şi a lichidului interstiţial. Aici intră ionii de Na, Cl, bicarbonaţi. Valorile prezentate sînt valori medii, care pot suferi variaţii în diverse condiţii fiziologice.

Mecanismul de concentrare şi diluare a urinei: mecanismul contracurentului

Denumirea mecanismului vine de la faptul că direcţia de scurgere a lichidului tubular în părţile succesive ale nefronului (ansa Henle) şi tubul colector şi în vasa recta, se face în contracurent (în sens invers). După cum vom vedea în cele ce urmează, mecanismul contracurentului permite rinichiului de a elimina în anumite condiţii o urină foarte diluată sau foarte concentrată. Această concepţie a pornit de la faptul că rinichii păsărilor şi mamiferelor, singurele animale dotate cu ansa Henle, au posibilitatea de a dilua sau a concentra urina. Dispoziţia paralelă a celor 2 ramuri ale ansei Henle şi a canalelor colectoare, pe de o parte, şi a vaselor recta, pe de altă parte, au dus la concluzia că funcţia de diluţie şi de concentrare a rinichiului, se realizează prin mecanismul folosit de sistemele fizice de schimburi în contracurent (de ex. la schimb termic).

Mecanismul renal de formare a urinei diluate

Fig. 353 redă mecanismul de excreţie al urinei diluate. Osmolalitatea filtratului glomerular are aceeaşi valoare ca şi a plasmei, fiind de cca 300 miliosmoli (mOsm)/litru. Pentru a elimina excesul de apă, adică pentru a forma o urină diluată, este necesar de a dilua filtratul glomerular, pe măsura scurgerii lui de-a lungul sistemului tubular. Aceasta se realizează prin reabsorbţia unor cantităţi mari de solviţi.

Săgeţile groase din fig. 353 indică reabsorbţia activă a majorităţii solviţilor filtratului glomerular, cu excepţia produşilor finali de catabolism, în porţiunile distale ale sistemului tubular, care sînt indicate în figură prin pereţi îngroşaţi, pentru a sugera impermeabilitatea lor pentru apă. Chiar şi în prezenţa ADH-ului, segmentul ascendent al ansei Henle şi segmentul de diluţie al tubului contort distal sînt impermeabile pentru apă; porţiunea terminală a tubului contort distal, porţiunea corticală a tubului colector şi canalul colector sînt complet impermeabili pentru apă în lipsa ADH-ului.

Reabsorbţia solviţilor, în aceste segmente distale ale sistemului tubular, este puternică şi activă. În zona îngroşată a segmentului ascendent al ansei Henle, are loc reabsorbţia activă a ionilor de Cl^-, Na^+, K^+, încît concentraţia lichidului tubular, care părăseşte capătul superior al ansei Henle, ajunge la cca 100 mOsm/litru. Cînd ajunge în tubul distal şi colector, soluţia tubulară suferă o reabsorbţie suplimentară a solviţilor, în special a Na^+, în timp ce apa, în toate segmentele enumerate anterior, rămîne în tub, determinînd diluarea lichidului tubular, care poate ajunge la nivelul papilelor renale la valori de 65–70 mOsm/litru. Această valoare reprezintă concentraţia minimă a urinei la om.

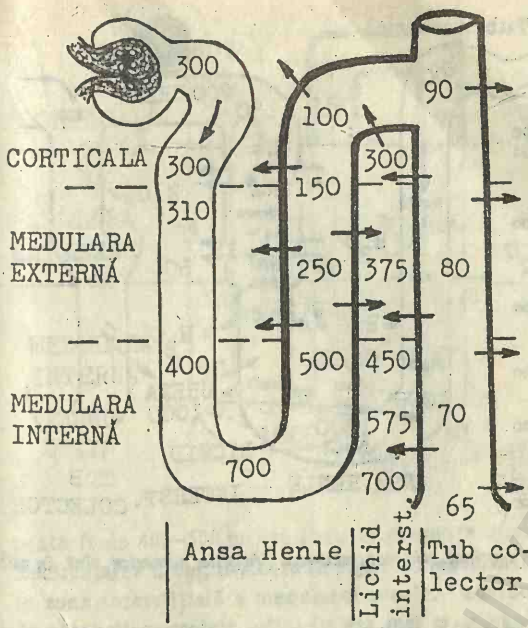


Fig. 353. Mecanismul renal de formare a urinei diluate. Pereții îngroșați ai segmentelor terminale ale nefronului indică impermeabilitatea lor pentru apă în lipsa ADH. Săgețile îngroșate indică reabsorbția solviților

Deci, excreția unei urini foarte diluate se realizează prin reabsorbția solviților din zonele terminale ale sistemului tubular, lăsînd apa în lumenul tuburilor.

Concentrarea urinei prin mecanismul contracurentului

Posibilitatea eliminării unei urini concentrate, prezintă o importanță deosebită în situațiile în care organismul trebuie să facă mari economii de apă (viața în condiții de deșert etc.). Rinichiul păsărilor și mamiferelor este prevăzut cu un mecanism special de concentrare a urinei, numit **mecanismul contracurentului.**

Mecanismul contracurentului depinde de aranjarea anatomică specială a ansei Henle și a vasa recta (fig. 354), de la nivelul **nefronilor juxtamedulari.** La om, circa 1/3–1/5 din nefroni sînt juxtamedulari; ansele lor pătrund adînc în zona medulară renală, pînă în apropierea papilei renale, după care se reîntorc în zona corticală. Vasa recta, care provin din arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari, prezintă aceeași dispoziție anatomică (fig. 354)..

Mecanismul realizării hiperosmolalității lichidului interstițial medular

În vederea formării unei urini concentrate este necesar, în primul rînd, de a crea o hiperosmolalitate a lichidului interstițial. În cele ce urmează, redăm modul de realizare a hiperosmolalității lichidului interstițial.

Osmolalitatea normală a lichidelor, din orice parte a corpului, este de cca 300 mOsm/l. Totuși, după cum indică cifrele din fig. 354, osmolalitatea lichidului interstițial din zona medulară a rinichiului, este mult mai mare și crește

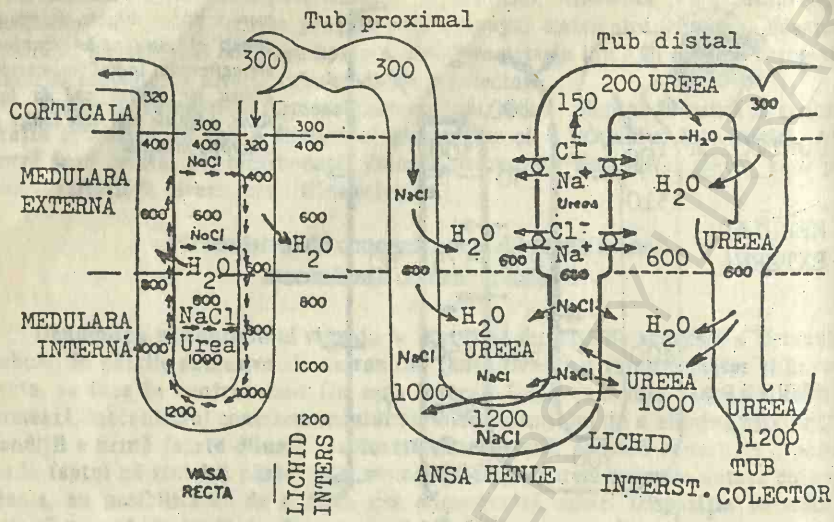


Fig. 354. Mecanismul de concentrare a urinei prin contracurent. Valorile numerice sînt în mili-osmoli/litru

progresiv cu cît ne apropiem de vîrful piramidei renale, ajungînd de la 300 mOsm/l în zona corticală la 1200–1400 mOsm/l în vîrful pelvic al medularei. Această concentrare se realizează prin intervenţia a 4 mecanisme.

În primul rînd, cauza principală a creşterii osmolalităţii este reprezentată de **transportul activ al ionilor de Na^+, concomitent cu cotransportul K^+ şi Cl^-,** din lumenul zonei îngroşate a segmentului ascendent al ansei Henle, în lichidul interstiţial. Săgeţile de pe segmentul ascendent al ansei Henle (fig. 354) indică transportul Na şi Cl (şi în mai mică măsură a ionilor de K, Ca şi Mg) din lumenul segmentului gros în lichidul interstiţial. Toţi aceşti solviţi se concentrează în acest lichid interstiţial, de unde vor fi **transportaţi în zona medulară internă** prin intermediul sîngelui din vasa recta.

În al doilea rînd, transportul ionilor în lichidul interstiţial se realizează şi la nivelul tubului colector, unde are loc **resorbţia activă a Na^+,** urmată de **difuzia pasivă a Cl^-.**

În al treilea rînd, în prezenţa dozelor mari de ADH, se reabsoarbe o mare cantitate de uree din tubul colector în lichidul interstiţial al medularei interne. Reabsorbţia ureei se realizează prin următorul mecanism (fig. 355): în prezenţa ADH-ului, tubul colector din medulara internă devine intens permeabil pentru apă şi concomitent se accentuează uşor permeabilitatea şi pentru uree. Permeabilitatea mărită pentru apă declanşează reabsorbţia rapidă a apei din tubul colector, prin care se ajunge la concentrarea ureei din tubul colector. Ca urmare a creşterii concentraţiei ureei din tubul colector, ea va difuza prin pereţii tubului colector, pînă cînd concentraţia ei din lichidul interstiţial va deveni egală cu concentraţia din lumenul tubului. Contribuţia ureei la creşterea osmolarităţii medularei interne,

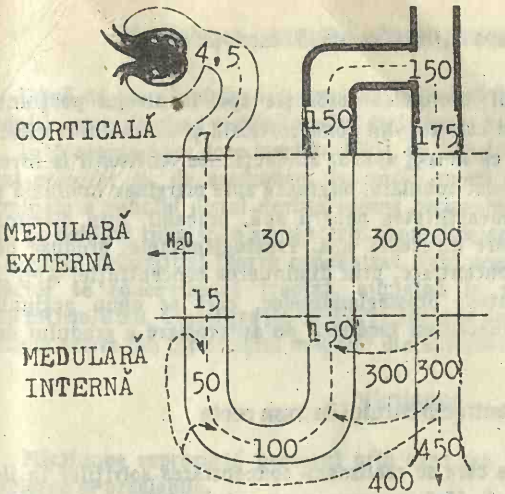


Fig. 355. Recircularea ureei reabsorbite din tubul colector, prin ansa Henle şi tubul distal, din nou în tub colector. Numerele indică concentraţia ureei, în prezenţa dozelor mari de ADH

poate fi de 400–500 mOsm/litru în prezenţa unei stimulări puternice a ADH-ului. Recircularea ureei, indicată în fig. 355, reprezintă un mijloc de concentrare a ureei în zona interstiţială a medularei renale. Deoarece ureea reprezintă produsul final de catabolism proteic, aflat în cea mai mare cantitate, care urmează a fi excretat prin rinichi, acest mecanism de concentrare a ureei, prin recirculare, înainte de a fi eliminată, este esenţial pentru economisirea apei de către organismele, care trăiesc într-un regim redus de apă.

În al patrulea rînd, la creşterea osmolalităţii lichidul interstiţial contribuie transportul Na^+ şi Cl^- în lichidul interstiţial, din porţiunea ascendentă a segmentului subţire al ansei Henle. Acest transport nu se datorează unui mecanism activ, deoarece structura acestui segment este foarte subţire şi cu foarte puţine mitocondrii, care nu ar putea furniza energia necesară unui transport activ. Cauza transportului Na^+ şi Cl^- din segmentul subţire în lichidul interstiţial ar fi următoare: cînd concentraţia lichidului interstiţial, din medulara internă, creşte, din cauza reabsorbţiei ureei, se declanşează osmoza apei din segmentul descendent subţire al ansei Henle. Ca urmare, concentraţia Na^+ din segmentul subţire al ansei aproape că se dublează. Din cauza concentraţiei mărite a Na^+ şi Cl^-, are loc difuzia pasivă a lor din segmentul ascendent subţire al ansei Henle în lichidul interstiţial.

Deci, ca urmare a acestor 4 mecanisme diferite: 1) transportul activ al ionilor din zona îngroşată a ansei Henle; 2) transportul activ şi pasiv al ionilor din tubul contort distal; 3) difuzia pasivă a ureei din tubul colector şi 4) difuzia pasivă a Na^+ şi Cl^- din segmentul subţire al ansei Henle, osmolalitatea lichidului interstiţial, în prezenţa unei doze adecvate de ADH, atinge valori de 1200–1400 mOsm/litru la vîrful papilei renale. La cîine, această valoare e de cca 2500 mOsm; la şobolan, de 3000 mOsm, iar la cangur, de 5000 mOsm/litru. Se înţelege, cu cît concentraţia lichidului interstiţial va fi mai mare, cu atît va fi mai mare şi capacitatea de reţinere a apei la nivelul rinichiului.

Mecanismul prin care ADH intensifică resorbţia apei

Mecanismul prin care ADH-ul intensifică resorbţia apei la nivelul porţiunii terminale a tubului distal, tubului colector din zona corticală şi a canalului colector, nu este bine stabilit. Se pare că AMP_c, apărut sub acţiunea ADH-ului la nivelul membranei bazolaterale a celulelor tubulare, migrează spre marginea luminală a membranei, unde intensifică permeabilitatea pentru apă, probabil, prin mărirea numărului microtuburilor, prin care difuzează apa. Prostaglandinele, produse de rinichi, se opun formării urinei concentrate, prin diminuarea concentraţiei AMP_c. Deoarece ADH-ul stimulează sinteza prostaglandinelor, care se opun acţiunii ADH-ului, avem de a face cu un mecanism feedback de autoreglare a gradului de concentrare a urinei.

Mecanismul contracurentului în vasa recta

Am discutat mecanismele prin care se realizează concentrarea solviţilor în lichidul interstiţial medular. Totuşi, fără un sistem vascular adecvat, circulaţia sangvină prin zona medulară ar putea îndepărta rapid excesul de solviţi, ceea ce ar împiedica concentrarea lor în zona medulară. Din fericire, circulaţia din zona medulară renală prezintă două caracteristici deosebit de importante, care menţin concentraţia mare a solviţilor în lichidul interstiţial medular.

În primul rînd, debitul circulator prin zona medulară este foarte redus. Numai circa 1–2% din debitul renal circulă prin zona medulară. Acest debit redus va evita îndepărtarea unor mari cantităţi de solviţi din zona medulară.

În al doilea rînd, vasa recta funcţionează ca un mecanism de schimb în contracurent, care, de asemenea, va avea aceeaşi repercusiune asupra eliminării solviţilor.

Un mecanism de schimb în contracurent este un mecanism în care lichidul curge într-un tub în formă de U, cele două braţe ale tubului, fiind apropiate, permit schimbul lichidului şi solviţilor. Mecanismul necesită ca cele 2 braţe să fie foarte permeabile, ca la sistemul vasa recta. Cînd lichidul şi solviţii se pot schimba rapid între cele două braţe paralele de scurgere, se pot conserva solviţii în concentraţii mari la vîrful ansei, fără pierderi prea mari.

După cum se observă în partea stîngă a fig. 354, concomitent cu scurgerea sîngelui aferent prin ramul descendent al vasa recta, NaCl şi ureea difuzează din lichidul interstiţial în sînge, iar apa părăseşte vasul, determinînd o concentrare treptată a solviţilor în vasa recta, încît la vîrful vasului se obţin valori ale concentraţiei apropiate de concentraţia din lichidul interstiţial (1200 mOsm/l). Cînd sîngele curge în contracurent (în direcţie inversă), datorită difuzibilităţii mari a tuturor solviţilor din sînge prin membrana capilarului, excesul de NaCl şi uree poate difuza din vas în lichidul interstiţial, după care pătrunde în vasul descendent. Ca urmare, sîngele eferent, care părăseşte zona medulară a rinichiului, are o osmolalitate numai cu puţin mai mare (320 mOsm), comparativ cu sîngele care a pătruns iniţial în zona medulară prin vasa recta (300 mOsm/l). Prin aceasta se reuşeşte a îndepărta o cantitate minimă a solviţilor din zona medulară, prezenţa cărora este necesară în vederea recuperării apei din segmentele tubulare.

Mecanismul excreției urinei concentrate. Rolul ADH

După ce am văzut modul cum se realizează hiperosmolalitatea în interstițiu medular, este simplu a explica modul de formare a urinei concentrate.

În prezența unor doze mari de ADH, epiteliul tubului colector cortical, a canalului colector și, de asemenea, la unele specii de animale, epiteliul porțiunii terminale a tubului distal devine intens permeabil pentru apă (fig. 354). Pe măsură ce lichidul tubular se scurge prin canalul colector, apa este atrasă prin osmoză în lichidul interstițial foarte concentrat. Prin acest mecanism, lichidul din tubul colector se concentrează treptat, ajungînd la nivelul papilei renale la circa 1200 mOsm/litru, concentrație care este aproape egală cu concentrația substanțelor osmotic active din interstițiul medular din apropierea papilei.

Micțiunea

Micțiunea reprezintă procesul prin care are loc golirea vezicii urinare după umplerea ei prealabilă.

Transportul urinei prin uretere. Presiunea determinată de acumularea urinei în calice și bazinet, inițiază o undă peristaltică, care se transmite de-a lungul ureterelor, împingînd urina în vezica urinară. Undele peristaltice apar la un interval de 10 s pînă la 2–3 minute. Fibrele parasimpatice accelerează, iar cele simpatice diminuează frecvența undelor peristaltice. Ureterele prezintă și o inervație intrinsecă, reprezentată prin celule și fibre nervoase.

La capătul inferior, ureterele pătrund în vezică oblic, merg cîțiva cm pe sub epiteliul vezicii urinare, încît presiunea din vezică comprimă ureterele și evită refluxul vezico-ureteral în perioada creșterii presiunii din vezică. Obstrucția ureterelor determină una din cele mai intense senzații dureroase. Semnalele dureroase, provocate de distensia ureterelor blocate, determină pe calea simpatică vasoconstricția arteriolei aferente, urmată de diminuarea diurezei. Acest reflex este denumit **reflexul ureterorenal**, care are rolul de a evita curgerea excesivă a lichidului în pelvisul rinichiului cu ureterul blocat.

Tonusul vezicii urinare în timpul umplerii cu urină. Dacă se înregistrează **cistometrograma**, adică variația presiunii intravezicale în funcție de conținutul și puterea de contracție a mușchiului detrusor, se constată că presiunea intravezicală crește de la zero, în lipsa conținutului vezical, la 5–10 cm H_2O, cînd volumul urinei ajunge la circa 30–50 ml. Umplerea în continuare a vezicii urinare pînă la 200–300 ml nu determină creșteri semnificative ale presiunii intravezicale; la mai mult de 400–500 ml are loc o creștere rapidă a presiunii.

În perioada umplerii vezicii, peste modificările tonice ale presiunii, se suprapun **undele de micțiune**, care reprezintă creșteri periodice ale presiunii intravezicale, determinate de reflexul de micțiune. Ele durează peste cîteva secunde sau peste un minut. Contracțiile tonice, prin care presiunea se menține relativ constantă, se datorează plasticității mușchilor netezi ai detrusorului.

Cînd presiunea intravezicală ajunge la 18–20 cm H_2O, apare senzația de micțiune. Cînd presiunea intravezicală ajunge la valori de 100 cm H_2O, apare senzația imperioasă de micțiune, însoțită de durere.

Reflexul micțiunii. Terminațiile receptoare senzitive, prezente în toate straturile peretelui vezical, sînt de mai multe tipuri. Majoritatea receptorilor din vezică sînt **receptori de distensie.**

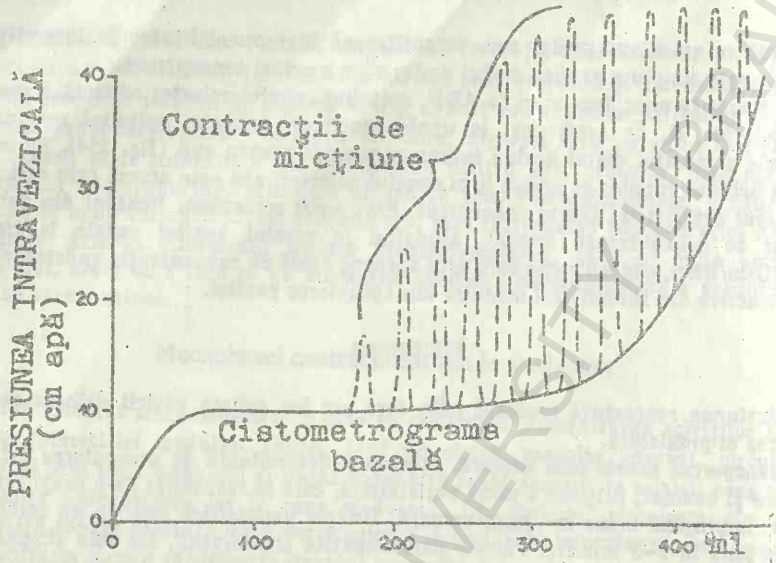


Fig. 356. Cistometrograma

Căile aferente sînt reprezentate atît de nervii vegetativi simpatici (**nervii hipogastrici**) şi parasimpatici (**nervii pelvici**), cît şi de nervii somatici (**nervii ruşinoşi**). Toţi aceşti nervi conţin atît fibre aferente, cît şi fibre eferente, care conduc impulsuri efectoare spre musculatura vezico-cervicală. S-au descris două circuite vegetative elementare, care asigură funcţiile reflexe ale vezicii: circuitul reflex parasimpatic şi circuitul simpatic.

Circuitul reflex parasimpatic transmite aferent semnale nervoase prin **nervii pelvici.** Neuronii preganglionari parasimpatici pentru detrusor şi uretră, se află în special în coloana intermediolaterală a măduvei segmentelor S_2-S_3. Calea eferentă, după ce intră în constituţia **nervilor pelvici** şi **vezicali**, ajung în pereţii vezicii, unde fac sinapsă cu neuronii postganglionari, ai căror axoni se distribuie muşchiului detrusor şi sfincterului vezical intern neted. Arcul reflex parasimpatic are o importanţă deosebită în actul micţiunii, determinînd contracţia reflexă a detrusorului şi relaxarea simultană a sfincterului uretral intern. Pe acest circuit nervos are loc micţiunea reflexă la copiii pînă la 2–3 ani şi la bolnavi cu secţiuni medulare deasupra centrului sacral al micţiunii (fig. 357). Reflexul este întărit de semnalele senzitive, ce iau naştere în tractul urinar însuşi, în timpul scurgerii urinei.

Circuitul reflex simpatic transmite, de asemenea, semnale declanşate de umplerea vezicii. Fibrele preganglionare, care pleacă în special din coarnele laterale L_2, sinapsează în ganglionul mezenteric inferior şi în plexul vezical.

Se considera că acest circuit simpatic ar determina relaxarea detrusorului şi contracţia sfincterului intern, participînd la umplerea vezicii urinare. Cercetările mai recente au precizat că aceste fibre nu influenţează semnificativ mobilitatea corpului şi a colului vezical, dar pot determina contracţia muşchilor care închid orificiul colului vezical în timpul ejaculării, împiedicînd pătrunderea spermei în vezică. De asemenea, au o importantă funcţie vasomotorie.

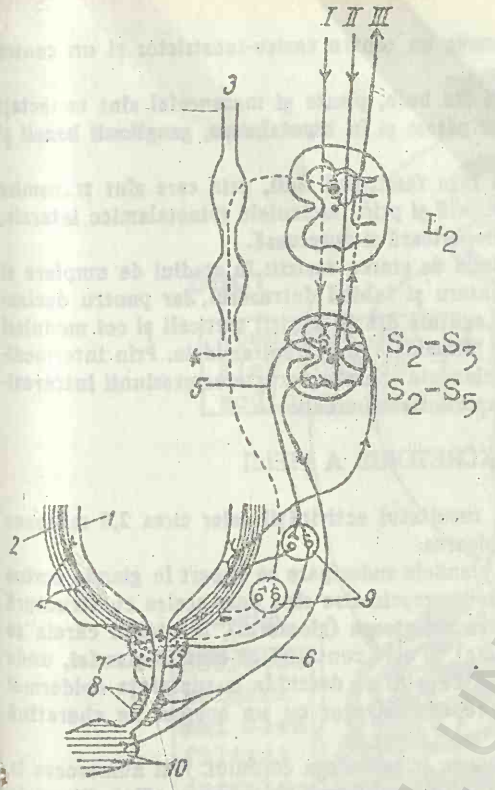


Fig. 357. Inervaţia vezicii urinare: 1 — mucoasa; 2 — m. detrusor; 3 — lanţ simpatic; 4 — nervul hipogastric; 5 — n. pelvic (micţiune); 6 — n. ruşinos; 7 — sfincter intern şi extern (8); 9 — plex vezical; 10 — m. bulbocavernos. (+ contracţie; — relaxare). I — căile vegetative descendente; II — căile somatomotorii descendente, care inervează motoneuronii sfincterului extern; III — căi ascendente

Controlul voluntar al micţiunii include participarea unui circuit cerebrospinal, constituit din fibre care transmit informaţii de la nivelul receptorilor vezicali şi ai uretrei. Aceste fibre, care semnalizează distensia vezicală şi senzaţia necesităţii de a urina, sinapsează în final cu somatomotoneuronii din coarnele anterioare ale segmentelor S_2–S_5, destinaţi sfincterului vezical extern striat. Unele fibre aferente intră în constituţia fasciculului Goll, prin care sînt transmise semnale nervoase spre centrii superiori, implicaţi în controlul micţiunii sau în apariţia senzaţiei necesităţii de a urina, iar altele sinapsează cu deutoneuronii medulari, care dau naştere fasciculelor spinotalamice laterale, prin care se transmit ascendent semnale termice şi dureroase. Fibrele eferente motorii intră în constituţia nervilor ruşinoşi interni şi se distribuie sfincterului extern striat, determinînd contracţia acestuia.

Controlul supramedular al micţiunii. Micţiunea este un reflex spinal controlat în condiţii fiziologice de numeroşi centri nervoşi supramedulari, care sînt informaţi permanent asupra stării de distensie a vezicii prin fibre ascendente care ajung la diverse niveluri, pînă la scoarţa cerebrală. Ca urmare a integrării impulsurilor aferente în diverşi centri, se transmit pe căi eferente impulsuri, care facilitează sau inhibă micţiunea prin influenţarea centrilor reflecşi sacraţi.

În bulb există doi centri facilitatori şi un centru inhibitor al micţiunii. Aferenţa celor trei centri bulbari soseşte prin fasciculul Goll. Reacţiile facilitatoare şi inhibitoare ale centrilor bulbari sînt efectuate prin intermediul centrilor somatic şi parasimpatic din măduva sacrală, la care impulsurile bulbare ajung prin fasciculele reticulospinale laterale (facilitatoare) şi anterioare (inhibitoare).

În punte există doi centri vezicali: un centru facilitator, a cărui activitate generează puternice contracţii ale detrusorului şi un centru inhibitor, a cărui activitate determină contracţia violentă a sfincterului striat extern. Centrii pontini au conexiuni cu centrii corespunzători bulbari şi afectează activitatea centrilor medulari, prin fasciculele reticulospinale.

În mezencefal există de asemenea un centru vezico-constrictor şi un centru vezico-relaxant.

Centrii facilitatori şi inhibitori din bulb, punte şi mezencefal sînt conectaţi între ei şi cu centrii vezicali care se găsesc şi în hipotalamus, ganglionii bazali şi cortexul cerebral.

Centrii corticali sînt informaţi prin fasciculul Goll, prin care sînt transmise semnale nervoase de plenitudine vezicală şi prin fasciculele spinotalamice laterale, care transmit semnale de micţiune imperioasă şi dureroasă.

Funcţia centrilor corticali depinde de starea vezicii: în stadiul de umplere ei determină contracţia sfincterului extern şi inhibă detrusorul, iar pentru declanşarea micţiunii, acţionează invers. Legătura dintre centrii corticali şi cei medulari ai micţiunii se realizează prin căile piramidale şi extrapiramidale. Prin intermediul acestor căi, micţiunea poate fi declanşată voluntar, creşterea presiunii intravezicale realizîndu-se prin contracţia muşchilor abdominali.

FUNCŢIA EXCRETORIE A PIELII

Funcţia excretorie a pielii este rezultatul activităţii celor circa 2,5 milioane de glande sudoripare, care secretă sudoarea.

Din punct de vedere funcţional glandele sudoripare se împart în glande ecrine şi glande apocrine. Glandele sudoripare propriu-zise sînt doar acelea cu structură ecrină. Ele sînt formate dintr-o parte secretoare (glomerul), la nivelul căreia se formează secreţia primară (precursoare), şi care continuă cu canalul glandei, unde au loc intense procese de reabsorbţie. Canalul se deschide la suprafaţa epidermei printr-un por, acoperit în stare de repaus secretor cu un opercul de cheratină (fig. 358).

Glandele nu sînt repartizate uniform la suprafaţa corpului. Mai numeroase la bărbaţi, glandele ecrine au repartizarea cea mai densă pe palme şi tălpi. Glandele sudoripare de la nivelul trunchiului şi membrelor sînt mai sensibile la variaţiile termice, iar glandele de la nivelul palmelor şi plantei răspund atît la stimuli termici, cît şi psihici.

Glandele apocrine sînt asemănătoare din punct de vedere structural cu precedentele, avînd glomerulul mai voluminos. Numărul lor este mult mai redus şi sînt repartizate la nivelul regiunilor axilare, perineo-genitală şi peri-mamelonară. Îşi varsă secreţia la nivelul foliculului pilo-sebaceu.

Nu toate glandele sudoripare funcţionează în acelaşi timp. Perioada de activitate este întreruptă de cîteva minute de repaus. Creşterea temperaturii mediului extern şi efortul fizic prelungesc perioada de activitate a glandelor. În aceste condiţii, cantitatea de sudoare şi concentraţia de NaCl creşte, deoarece conductul nu va reuşi să reabsoarbă cantitatea normală de solvit, secretată de epiteliul glomerulului.

Inervaţia glandelor ecrine este reprezentată de simpaticul colinergic. Este posibil ca glandele din zona palmei şi a plantei să prezinte alături de inervaţia colinergică şi inervaţie adrenergică, deoarece diferitele stări emoţionale, care activează simpaticul adrenergic, intensifică sudoraţia în aceste zone. De asemenea, aceste glande pot fi stimulate şi de adrenalina şi noradrenalina circulantă (Guyton). Glandele apocrine au inervaţie adrenergică.

Sudoarea primară reprezintă un proces de secreţie activă (ca la oricare altă glandă exocrină) a celulelor epiteliale, ce delimitează pereţii glomerului

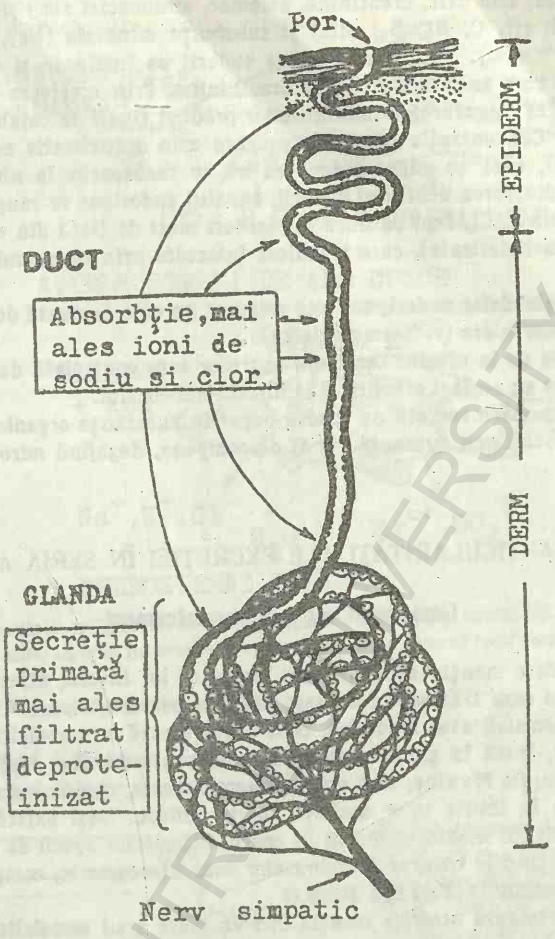


Fig. 358. Glanda sudoripară

(fig. 354). Simpaticul colinergic declanşează secreţia sudorală. După secţionarea nervilor, nu se produce secreţie sudorală în zona denervată. Ea reapare odată cu regenerarea fibrelor nervoase, fiind un semn al acesteia. **Compoziţia sudoarei primare** este foarte apropiată de **compoziţia plasmei deproteinizate.**

De-a lungul canalului sudoripar se produc **procese de reabsorbţie,** prin mecanisme active şi pasive. Substanţele resorbite sînt transportate spre reţeaua sangvină peritubulară. S-au descris la acest nivel fenomene de electroosmoză, similare celor observate în celulele tubului urinifer. Datorită transportului activ, localizat în regiunea bazală a celulei, se realizează o diferenţă de încărcare electrică între lumen şi celulă, cu negativitatea în interiorul celulei.

Compoziţia sudorii. Secreţia glandelor ecrine este reprezentată de un lichid apos, care conţine cca 99% apă şi 1% substanţe, reprezentate prin **substanţe organi-**

ce azotate (uree, acid uric, creatinină, amoniac, aminoacizi etc.) şi neazotate (acid lactic, glucoză, vit. C, B_2, B_6, etc.) şi substanţe minerale (Na^+, Cl^-, K^+, Ca^{++}, PO_4^{---}, SO_4^{--} etc.). Tot în compoziţia sudorii se întîlnesc şi urme de amine biologic active cum ar fi histamina şi bradikinina. Prin creşterea transpiraţiei se urmăreşte altădată asigurarea eliminării unor produşi finali de catabolism în insuficienţă renală. Concentraţia ureei din sudoare este aproximativ egală cu cea din plasmă (0,03%), ceea ce sugerează că ea nu se reabsoarbe la nivelul canalului.

Odată cu creşterea debitului sudorii, canalul sudoripar va reuşi să reabsoarbă cantităţi mici de NaCl, fapt ce duce la pierderi mari de NaCl din corp (15–30 g/zi la persoane neaclimatizate), care trebuiesc înlocuite prin consumul apei sodate şi carbogazoase.

Controlul glandelor sudoripare este asigurat pe cale nervoasă de sistemele care intervin în termoreglare (v. Termoreglarea).

Reabsorbţia de la nivelul canalului excretor este controlată de ADH, aldosteron, ACTH, care au acelaşi efect ca şi la nivelul nefronului.

Glandele apocrine secretă un produs bogat în substanţe organice, care sub acţiunea florei bacteriene cutanate vor fi descompuse, degajînd mirosuri caracteristice.

UNELE PARTICULARITĂŢI ALE EXCREŢIEI ÎN SERIA ANIMALĂ

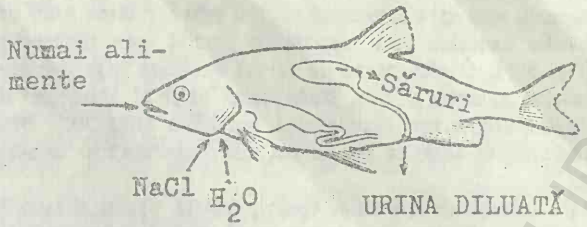
Osmoreglatori şi osmoconformeri

Animalele care menţin osmolalitatea mediului lor intern, diferită de aceea a mediului apos în care trăiesc, se numesc animale osmoreglatoare. Un animal care nu-şi reglează osmolalitatea mediului, ci se conformează cu osmolalitatea mediului în care trăieşte, intră în grupa animalelor osmoconformerilor. Majoritatea vertebratelor cu excepţia Myxine, sînt strict osmoreglatoare, menţinîndu-şi compoziţia mediului intern în limita unor oscilaţii foarte reduse. Deşi există diferenţe în privinţa osmolalităţii mediului intern în cadrul diferitelor specii de vertebrate, se poate afirma că sîngele tuturor vertebratelor este hipoosmotic, comparativ cu apa mării, şi hiperosmotic faţă de apa dulce.

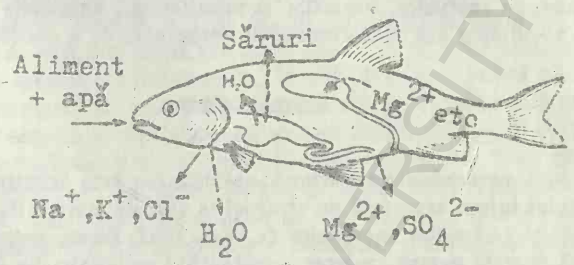
Multe nevertebrate terestre menţin într-un mare grad osmolalitatea mediului lor intern. Unele nevertebrate acvatice sînt strict osmoreglatoare, altele au o osmoreglare limitată sau sînt strict osmoreglatoare, altele au o osmoreglare limitată sau sînt strict osmoconformeri. Pentru a evita deshidratarea intracelulară, în cazul în care un animal osmoconformer trăieşte într-un mediu sărat, are loc acumularea intracelulară a substanţelor organice osmotic active, cum e cazul ureei şi trimetilamin oxidului (TMO).

Animale de apă dulce

Mediul intern al animalelor care trăiesc în ape dulci (nevertebrate, peşti, amfibii, reptile şi mamifere) este, de regulă, hiperosmotic, comparativ cu mediul apos de viaţă. Din această cauză ele se confruntă cu: 1) tendinţa de umflare a celulelor, datorită sensului osmozei apei şi 2) pierderea sărurilor din organism. Deci, aceste animale trebuie să evite acumularea apei în organism şi pierderea sărurilor.



A. TELEOSTEENI DE APĂ DULCE



B. TELEOSTEENI MARINI

Fig. 359. Schimburile de apă și săruri la teleosteeni de apă dulce (A) și marini (B). Săgețile groase indică transportul activ; săgețile întrerupte – transport pasiv. Se observă rolul deosebit al branhiilor la ambele grupe

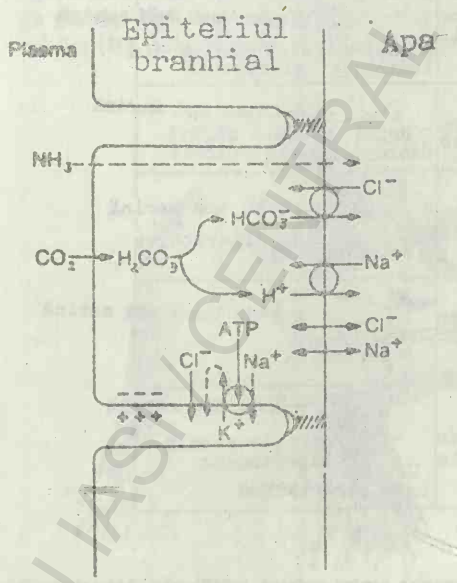


Fig. 360. Mecanismul absorbției active a Na^+ și Cl^- prin branhiile peștilor de apă dulce. Absorbția Cl^- se face în schimbul HCO_3^-, iar a Na^+ cu H^+. Se observă și pătrunderea pasivă a Na și Cl, care poate avea semnificație în mediile bogate în NaCl. Pompa de Na–K menține un gradient adecvat al Na și Cl între celule și plasmă

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Acumularea apei este prevenită parțial prin formarea unei urini diluate (hipotone). Sărurile necesare sînt menținute parțial prin reabsorbția lor din urina primară (fig. 359). O altă parte de săruri necesare organismului, sînt procurate din alimentele ingerate și prin transportul activ al sărurilor din mediul extern prin branhiile peștilor sau tegumentul amfibiilor (fig. 360). Branhiile peștilor și multor nevertebrate acvatice au un rol mai important în osmoreglare comparativ cu rinichii.

La unele animale de apă dulce (pești, reptile, păsări și mamifere), schimburile cutanate diminuează, deoarece tegumentul devine impermeabil pentru săruri și apă.

Cu excepția reptilelor, păsărilor și mamiferelor, animalele de apă dulce, de regulă, se abțin de a bea apă, diminuînd necesitatea de a elimina excesul de apă.

Animale marine

De regulă, nevertebratele marine și ascidiile (cordate primitive), au o compoziție a mediului intern apropiată de compoziția apei de mare, atît în privința osmolalității, cît și a sărurilor anorganice de bază. Deci, aceste animale nu trebuie să cheltuiască energie pentru reglarea osmolalității corporale. La Myxine, un vertebrat, plasma este de asemenea izosmotică cu mediul înconjurător, dar diferă de ma-

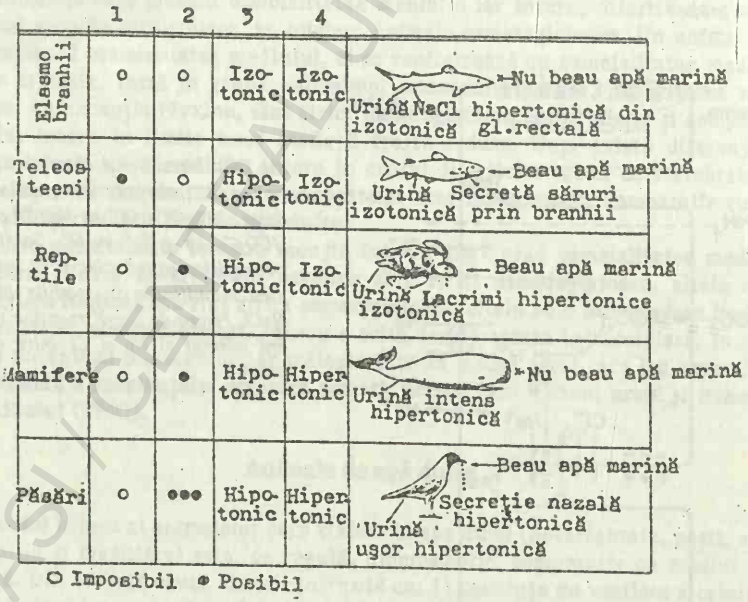


Fig. 361. Diverse procedee utilizate de animale marine pentru reglarea echilibrului hidroelectrolitic: 1 — posibilitatea pierderii apei prin osmoză; 2 — prin evaporare; 3 — concentrația sîngelui/concentrația mediului înconjurător; 4 — concentrația urinei/concentrația sîngelui (Din Hoar)

joritatea nevertebratelor prin aceea că are loc un proces de reglare a concentrației anumitor ioni: Ca^{2+}, Mg^{2+} și SO_4^{2-} se mențin la nivele inferioare mediului de viață, iar Na^+ și Cl^- se află în concentrație mai mare.

Peștii cartilaginoși, ca și Myxine, au plasma izosmotică cu apa mării, dar diferă de Myxine printr-o concentrație mai redusă a electroliților anorganici, pe care o compensează cu substanțe organice osmotic active, cum ar fi ureea și trimetilamin oxidul. La elasmobranhii excesul de electroliți de felul NaCl se elimină pe cale renală și prin intermediul unui organ excretor special, numit **glanda rectală**, localizat la capătul canalului alimentar (fig. 361).

La teleosteenii marini, ca și la majoritatea vertebratelor superioare, **mediul intern este hipotonic** comparativ cu apa mării, din care cauză aceste animale prezintă **pericolul pierderii apei** (a deshidratării) în special prin epiteliul branhial. Pentru a compensa pierderile de apă, ele ingeră apa mării (fig. 359, 361). Ca urmare a proceselor de absorbție la nivelul tubului digestiv, 70–80% din apa ingerată pătrunde în sînge împreună cu majoritatea NaCl și KCl din apa mării. Majoritatea ionilor divalenți din apă, nu se absorb, ci sînt eliminați pe cale anală. Excesul de Na^+, Cl^- și, probabil, K^+, care au fost absorbiți la nivelul tubului digestiv, vor fi eliminați prin epiteliul branhial printr-un mecanism activ (fig. 359). Urina este izotonică cu plasma sangvină, dar mai bogată în sărurile de Mg, Ca, SO_4, care nu se secretă prin branhii. Rezultanta acțiunii combinate a branhiilor și rinichilor constă în reținerea apei, care a pătruns într-un mediu hipotonic comparativ cu apa mării. Prin acest mecanism, unii teleosteeni se pot deplasa din oceanul Pacific în ape dulci, menținîndu-și osmolalitatea plasmei relativ constantă (de exemplu, somonul).

Asemănător teleosteenilor marini, **reptilele marine** (iguanide, crocodilienii, șerpi de mare, broaște țestoase de mare) ca și **păsările marine**, nu au posibilitatea de a **produce o urină concentrată**. Eliminarea excesului de sare se face prin intervenția **glandei sării**, localizată lîngă ochi sau nas (șopîrle), sau pe cioc, în apropierea ochilor (fig. 362). Recent s-au descoperit la crocodilienii de apă sălcie, glandele

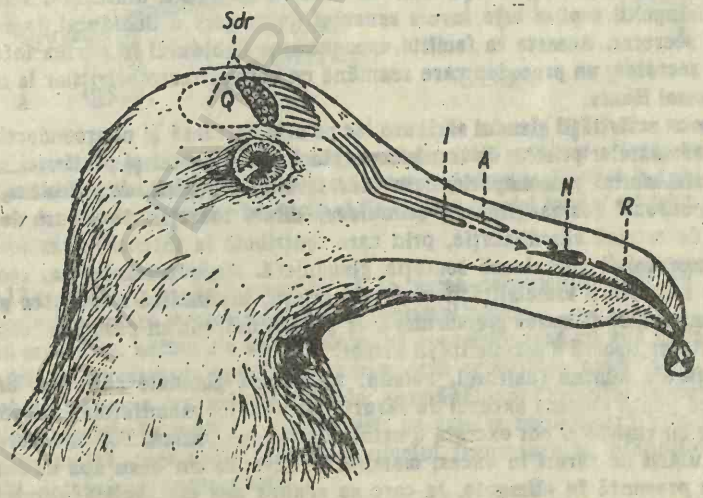


Fig. 362. Glanda sării (SDR) pe jumătate secționată (Q) pentru a se observa cele 15 tuburi. A — canal excretor extern și intern (I); N — nările; R — șanț de scurgere la exterior (După Schwarz)

sării localizate pe limbă. **Glandele sării**, de la reptilele şi păsările marine, **elimină mari cantităţi de săruri**, permiţînd animalelor respective de a bea apa de mare. Glandele sării sau branhiile peştilor, **compensează incapacitatea rinichiului de a concentra urina** (de a elimina sărurile pe cale renală). Glandele sării se găsesc şi la multe reptile terestre şi majoritatea păsărilor domestice.

Mecanismul de eliminare a sărurilor prin branhii nu este complet lămurit. În epiteliul branhial se găsesc aşa-numitele **„celule cu clor"**, care conţin cantităţi mari de Cl^-. Se presupune că Cl^- ar putea fi pompat activ din celulă în mediul înconjurător, iar Na^+ ar difuza pasiv, conform gradientului electric, tot în mediul extern.

Sensul de transport al sărurilor prin branhii **se poate modifica** în funcţie de salinitatea mediului. Adaptarea branhiilor la transportul sărurilor dintr-un sens în altul, necesită un anumit timp. De exemplu, transferarea experimentală a unui peşte dintr-un mediu mai puţin sărat, **în unul sărat**, determină apariţia: 1) **creşterea faldurilor în celulele cu clor**, în vederea măririi suprafeţei; 2) **creşterea numărului celulelor clorulate**; 3) **creşterea activităţii Na–K–ATP-azei şi a anhidrazei carbonice** (fig. 360) şi 4) **elaborarea spaţiului extracelular** prin apariţia unor invaginări în celulele cu clor. Pentru activarea pompei de ioni în condiţiile descrise, este necesar un timp de cca 24 ore.

Celulele cu clor sînt implicate şi în schimburile altor ioni, printre care H^+, K^+, NH_4^+, HCO_3^- (fig. 360).

În glandele sării, formarea lichidului de excreţie bogat în săruri nu presupune un proces de **filtrare**, asemănător celui descris la nivelul glomerulului renal, deoarece în compoziţia lichidului nu pot fi găsite substanţe uşor difuzabile, cum ar fi glucoza. **Celulele** tuburilor **secretoare sînt prevăzute cu pompe de Na–K**, localizate la polul bazal al celulelor, care pompează activ Na în canalul excretor şi difuzează pasiv Cl^-.

La păsări, glanda sării este organizată după principiul mecanismului de schimb în contracurent (fig. 363). După cum se observă în figura alăturată, sensul de curgere a sîngelui capilar este invers sensului de curgere a lichidului de excreţie din tubul secretor. Aceasta va facilita concentrarea lichidului în partea inferioară a tubului secretor, un procedeu care seamănă cu concentrarea solviţilor la capătul pelvic al ansei Henle.

Reglarea activităţii glandei sării are loc pe cale nervoasă şi neuroendocrină. Ca urmare a semnalelor primite de la **osmoreceptorii** hipotalamici şi periferici, are loc activarea **sistemului parasimpatic**, care inervează glanda sării. **Acetilcolina**, eliberată din neuronii postganglionari, stimulează direct secreţia de săruri de către glandă şi determină vasodilataţie, prin care contribuie la intensificarea secreţiei.

Corticosteroizii stimulează secreţia glandulară. **Arginin-vasotocina**, secretată ca urmare a creşterii osmolalităţii mediului intern, **intensifică activitatea glandei sării şi diminuează filtrarea glomerulară**, la nivelul nefronului păsărilor, contribuind la creşterea uşoară a osmolalităţii urinei.

Mamiferele marine (delfinul, balena) **nu posedă glandele sării sau branhii**, prin care să poată elimina excesul de săruri. Asemănător mamiferelor terestre, ele sînt dotate cu **rinichi** şi pot excreta o **urină** foarte **hipertonică**. Tot în vederea evitării acumulării de săruri în exces, mamiferele acvatice **nu beau apă de mare**, ci numai **apa** prezentă **în alimente**, la care se adaugă **apa metabolică**, rezultată ca produs final al catabolismului substanţelor la nivelul ciclului Krebs ($CO_2 + H_2O$).

Omul, asemănător unor mamifere, nu poate consuma apa de mare. Rinichiul de om poate elimina circa 6 g de Na/litru de urină formată. Apa de mare conţine

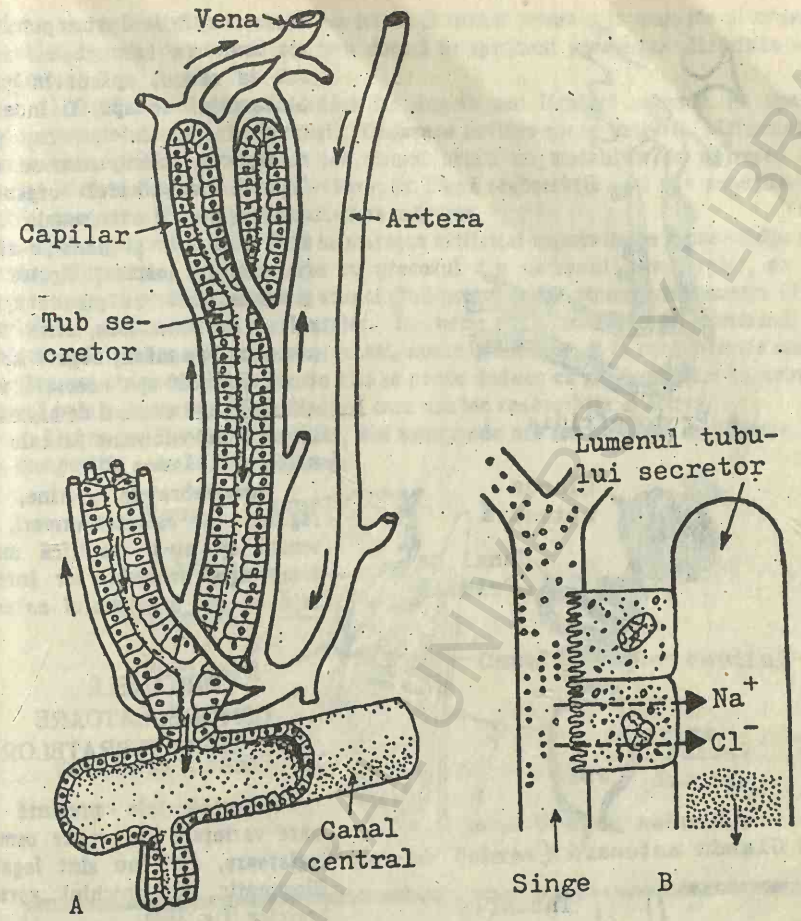
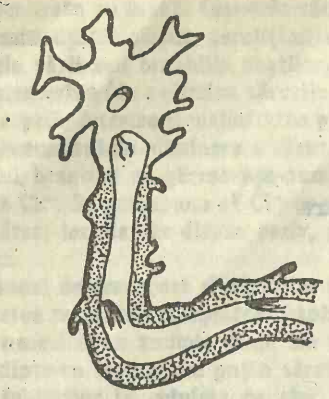


Fig. 363. Organizarea glandei sării. A — sensul curgerii sîngelui în capilare şi a lichidului de excreţie din tubul secretor. Acest aranjament facilitează transportul sărurilor din sînge în tub. B — Celulele secretoare cu mecanismul transportului activ al Na localizat la polul bazal al celulelor. Cl difuzează pasiv (Eckert)

circa 12 g de Na^+, de unde rezultă că în urma consumului apei de mare, s-ar produce o acumulare masivă de Na^+ în organismul uman.

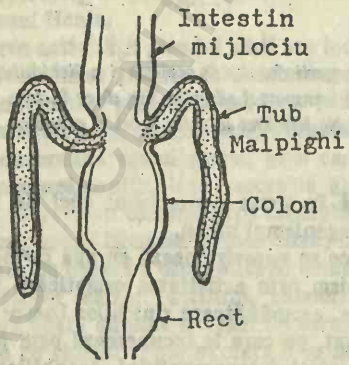
În concluzie, animalele de apă dulce se aprovizionează cu apă în mod pasiv şi îndepărtează excesul de apă din organism prin activitatea osmotică a rinichiului (vertebratele) sau a organelor nefridiale, asemănătoare rinichilor (nevertebratele). Ele pierd sărurile în mediul extern diluat, pe care le recuperează prin procesul de absorbţie activă, care se desfăşoară la nivelul tegumentului, branhiilor sau altor epitelii, dotate cu transport activ.

Animalele marine pierd apă prin procesul de osmoză, care se desfăşoară la nivelul branhiilor sau a tegumentului, în cazul în care acesta este permeabil.



A Protonefridia

B Glanda antenară (verde) de rac



C Aparatul excretor la insecte

Fig. 364. Cîteva tipuri de sisteme excretoare şi osmoreglatoare la nevertebrate. Zonele active — punctat

Pentru a înlocui apa pierdută, ele beau apa de mare, iar excesul de săruri, apărut în urma consumului de apă, îl îndepărtează în mediul extern, prin mecanisme active, care se desfăşoară la nivelul organelor osmoreglatoare extrarenale, cum ar fi branhiile şi glandele sării. Mamiferele marine, lipsite de glandele sării sau glande specializate în acest sens, evită de a consuma apa mării, bogată în săruri, obţinînd apa necesară prin alimente, iar excesul de săruri se elimină predominant pe cale renală.

Nevertebratele marine, de regulă, sînt osmoconformeri, în sensul că nu-şi modifică mult compoziţia mediului lor intern faţă de cea a mediului extern.

ORGANELE OSMOREGLATOARE ALE NEVERTEBRATELOR

Nevertebratele prezintă o mare varietate de organe osmoreglatoare, care nu sînt legate filogenetic de rinichiul vertebratelor (fig. 364).

În cadrul diferitelor organe osmoreglatoare se găsesc, de regulă, mecanisme de filtrare, resorbţie şi secreţie, deci, mecanisme similare, în principiu, cu cele descrise la rinichiul vertebratelor superioare, care pot forma o urină cu o compoziţie net diferită de cea a mediului lor intern.

Organe de filtrare-reabsorbţie

Procesul de filtrare al plasmei la mamifere se desfăşoară la nivelul corpusculului renal Mal-

pighi; se regăseşte în mecanismul formării urinei primare la moluşte şi crustacei. Redăm, în cele ce urmează, cîteva **dovezi în sprijinul prezenţei filtrării** la nevertebrate:

1) Dacă se injectează inulina în sîngele sau lichidul celomic, ea apare în concentraţie mare în urina finală. Deoarece inulina nu se secretă, pătrunderea ei în tubul nefridial putea avea loc numai printr-un mecanism de filtrare, desfăşurat la nivelul unei membrane filtrante. După reabsorbţia apei şi a solviţilor esenţiali, concentraţia inulinei în urină se măreşte.

2) La multe moluşte, **dacă se măreşte artificial concentraţia glucozei din sînge**, apare glucozuria. Prin analogie cu procesul din nefronul mamiferelor, se poate presupune că glucozuria apare atunci cînd este **depăşit transportul maxim** (Tm) al celulelor metanefridiei moluştelor. În urma administrării de **florizină**, care blochează transportul activ al glucozei, apare glucozuria şi la concentraţia normală a glucozei din mediul intern. De aici se poate deduce că glucoza apare în urina primară prin procesul de filtrare, după care are loc reabsorbţia ei activă.

3) Analiza **lichidului tubular, din zona unde are loc procesul de filtrare, arată o compoziţie asemănătoare plasmei.**

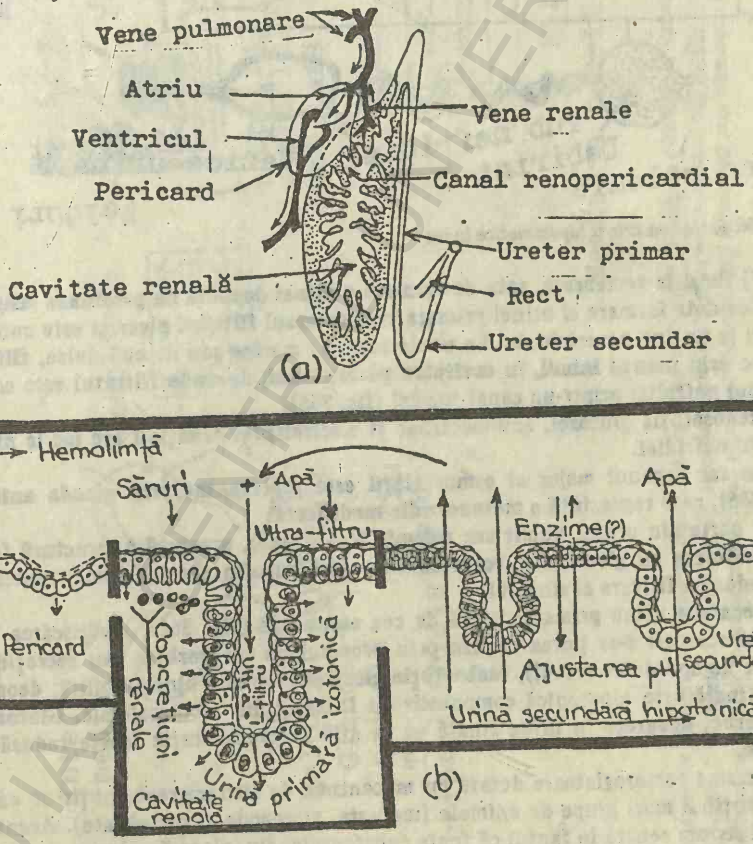


Fig. 365. Excreţia la melc: a — relaţia anatomică; b — mecanismul probabil

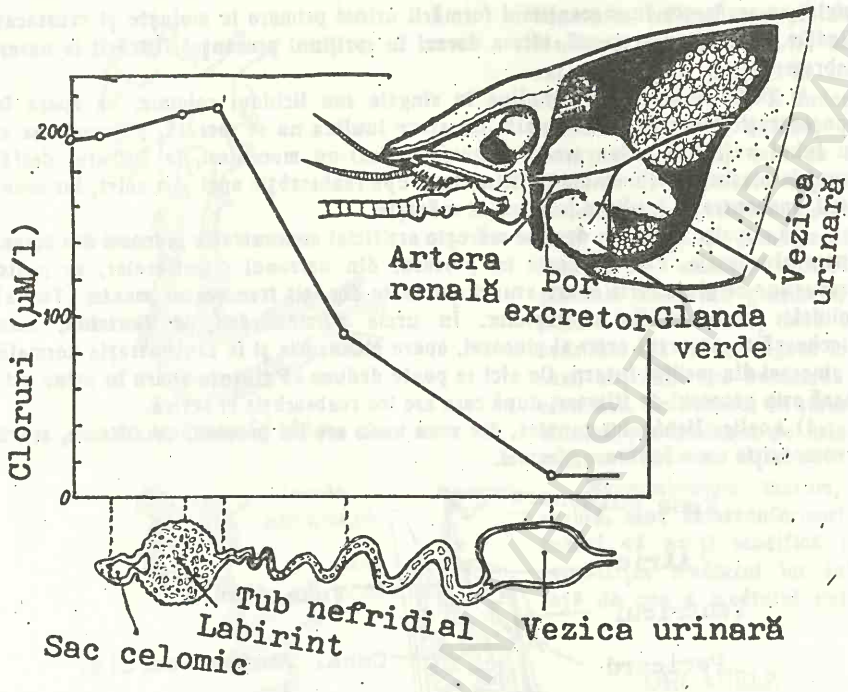


Fig. 366. Formarea urinei hipoosmotice la rac

4) Ca şi la vertebrate, **rata de formare a urinei depinde de presiunea sangvină.** **Locul** de formare al urinei primare prin procesul **filtrării** plasmei este cunoscut numai la puţine nevertebrate. La unele moluşte marine sau de apă dulce, **filtrarea** are loc **prin pereţii inimii, în cavitatea pericardului,** de unde filtratul este condus în tubul nefridial printr-un canal special (fig. 365).

Reabsorbţia glucozei, aminoacizilor şi electroliţilor esenţiali are loc la nivelul tubului nefridiei.

La rac organul major al osmoreglării este reprezentat prin **glanda anterară** (fig. 366), care reprezintă o metanefridie modificată.

O parte din organ, numit **sac celomic** (celomosac), **prezintă o structură** foarte **asemănătoare cu glomerulul vertebratelor.** Lichidul din sacul celomic reprezintă un produs de filtrare al sîngelui.

Deoarece urina primară diferă de cea secundară (fig. 366), modificarea compoziţiei acesteia s-ar putea realiza prin procesul de reabsorbţie sau secreţie. La speciile de apă dulce (racul), **reabsorbţia electroliţilor** este bine stabilită, deoarece urina finală este hipotonică comparativ cu filtratul din sacul celomic. **Glucoza** se reabsoarbe, deoarece în urina finală ea se află în concentraţie foarte redusă sau lipseşte.

Sisteme osmoreglatoare dotate cu mecanisme de filtrare-reabsorbţie se găsesc la cel puţin 3 mari grupe de animale (moluşte, artropode şi vertebrate). Avantajul acestui sistem constă în faptul că toate substanţele din plasmă, care au greutate

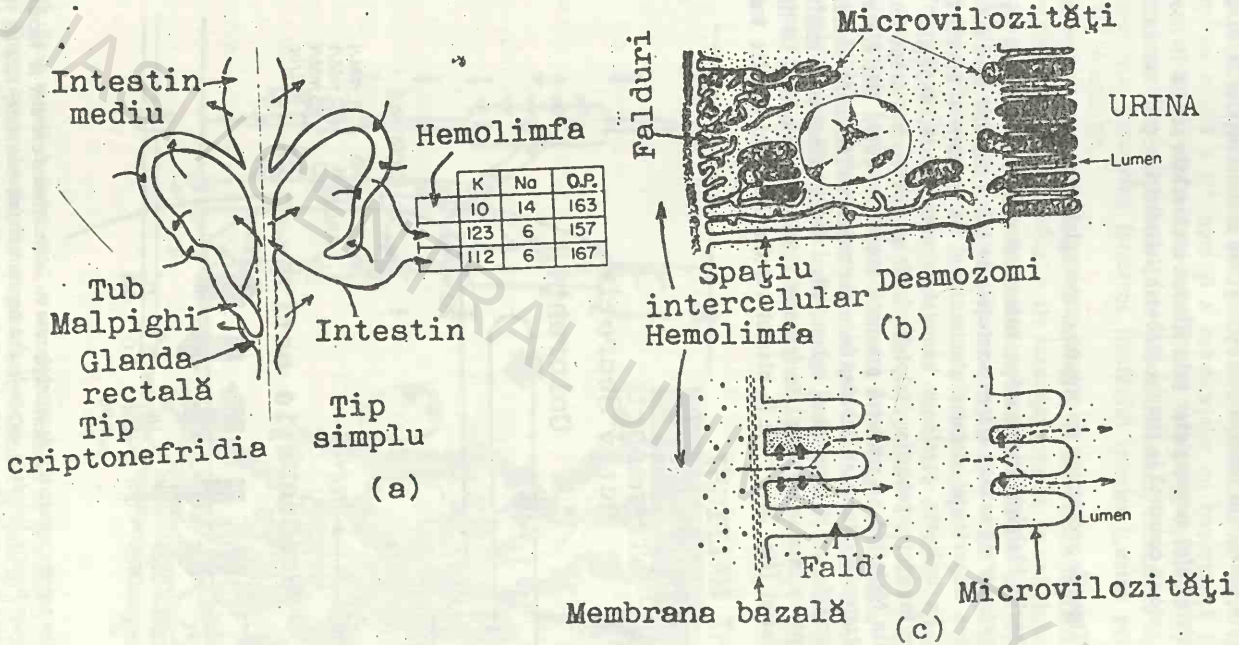


Fig. 367. Aparatul Malpighi: a — Aspectul macroscopic cu indicarea direcţiei de scurgere a lichidului. Valorile pentru K şi Na sînt în mEq/l, iar presiunea osmotică (O. P) în mM/l; b — ultrastructura celulelor din peretele tubului Malpighi; c — mecanismul răspunzător de curgerea lichidului în tuburi; gradientul osmotic indicat prin puncte groase, creat de absorbţia ionilor (săgeţi groase), atrage apa (săgeţi întrerupte) prin membrana bazală şi celule prin procesul de osmoză (Din Berridge şi Oschman)

moleculară redusă, se filtrează în aceeaşi proporţie cu cea găsită în plasmă, după care are loc reabsorbţia lor la nivelul tubului urinifer, lăsînd în urina finală substanţele toxice sau cele care nu prezintă importanţă pentru organism. Acest tip de aparat nu cheltuieşte energie în vederea secreţiei active a substanţelor la nivelul tuburilor.

Dezavantajul sistemului osmoreglator prin filtrare-reabsorbţie rezidă în costul ridicat de energie, care se consumă în timpul reabsorbţiei solviţilor prin mecanisme active.

Tipurile secretoare de organe osmoreglatoare

La insecte, **tuburile Malpighi împreună cu intestinul terminal** formează sistemul excretor-osmoreglator de bază. Legarea excreţiei de tubul digestiv este condiţionată de reducerea importanţei sistemului circulator, ca urmare a dezvoltării sistemului traheal. La traheate, presiunea hemolimfei este redusă, depăşind cu puţin presiunea din interiorul tuburilor Malpighi, încît nu poate servi drept forţă de filtrare. Tuburile Malpighi nu necesită presiune sangvină pentru filtrare sau celom, pentru recoltarea reziduurilor lichide, deoarece **urina se formează** exclusiv **prin procesul de secreţie,** ca şi la nefronii aglomerulari de la teleosteeni marini.

La diverse grupe de insecte, procesul de formare a urinei diferă, dar, în linii mari, se prezintă astfel (fig. 367, 368): la nivelul tubului Malpighi are loc tran-

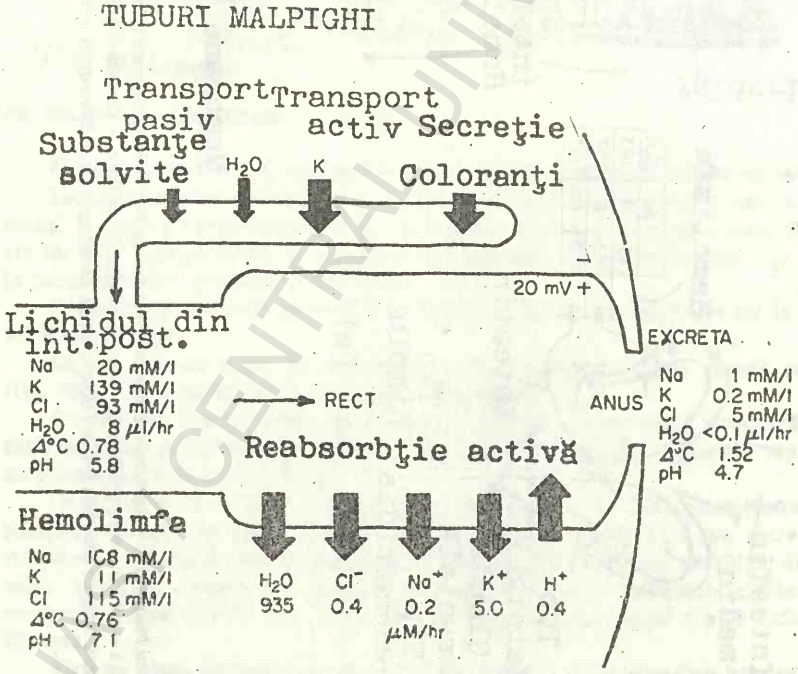


Fig. 368. Schema diferitelor procese secretorii şi de resorbţie care au loc în sistemul excretor la lăcuste din deşerturi. Rata şi concentraţiile lichidelor corporale sînt pentru animale hidratate; rata de resorbţie a diferiţilor ioni este cea observată în rectul izolat, cînd concentraţia iniţială a lichidului rectal era aceeaşi cu a intestinului posterior (După Philips)

sportul activ al K^+ şi al unor produşi de catabolism, cum ar fi acidul uric şi alantoina. Transportul activ, în special al ionului de K, constituie forţa motrice în geneza „urinei primare": el atrage după sine difuzia apei şi a altor săruri minerale, glucoză etc. Lichidul tubular se scurge continuu în intestinul terminal, unde are loc reabsorbţia activă a K^+, apei şi a substanţelor cu importanţă fiziologică. Deci, compoziţia urinei finale este definitivată la nivelul intestinului terminal. Muşchii intrinseci, care există în unele tuburi Malpighi, determină agitarea tuburilor în hemolimfă, favorizînd formarea lichidului tubular („urina primară") şi deplasarea lui în intestin.

Intestinul terminal sau rectul este adaptat în vederea reglării eliminării apei, în funcţie de condiţiile ecologice ale insectei: speciile de apă dulce sau cele terestre, care se hrănesc cu alimente umede, produc o urină izo- sau hipotonică; cele de apă sărată şi majoritatea insectelor terestre, produc urină hipertonică, iar uneori substanţele eliminate se pot prezenta sub formă uscată.

Peretele rectal al insectelor este un organ cu o structură complexă, în special la speciile care produc urina foarte concentrată (fig. 369). La unele insecte, celulele rectale formează papile distincte, numite **„glande rectale"** (fig. 369). Toate glandele rectale conţin sinusuri, canale intercelulare şi spaţii cu numeroase falduri ale membranelor; numeroase mitocondrii şi ramificaţii ale traheelor şi terminaţii neurosecretoare. Toate aceste date structurale sugerează un intens metabolism

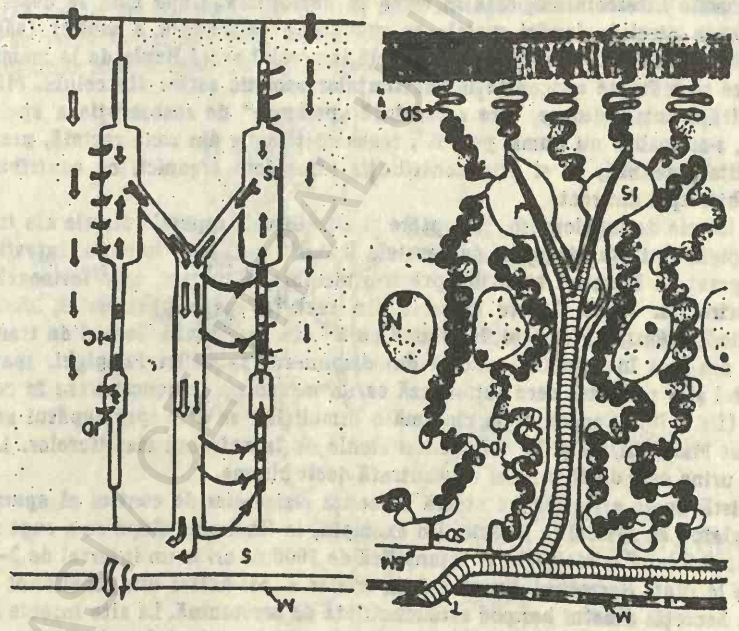


Fig. 369. Zona rectală la Periplaneta. M — stratul muscular, ce delimitează hemolimfa, iar Cp e cuticula dinspre lumenul rectal. Traheea pătrunde prin sinusul subepitelial S şi în interiorul sinusului intercelular IS. Celule cu nuclei (N) sînt separate prin canale intercelulare (IC) şi dilataţii mari (ID). În schemă curgerea apei e indicată prin săgeţi albe, iar a electroliţilor prin săgeţi negre (După Wall)

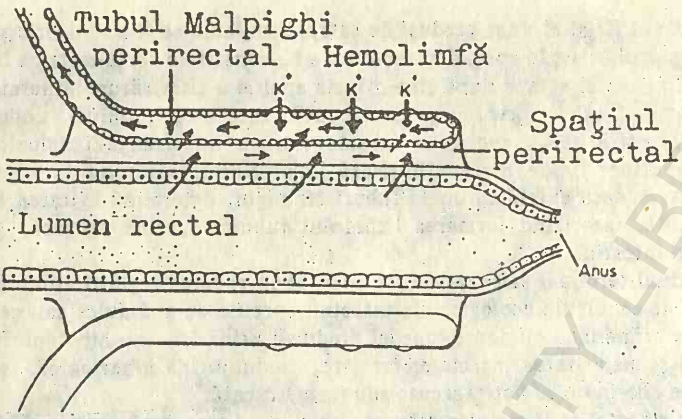


Fig. 370. Aparatul de extragere al apei din rectul de la Tenebrio. Majoritatea apei şi KCl din rect este reciclată în tuburile Malpighi, conform sensului săgeţii

celular, reglat, probabil, prin neurosecreţii. Sinusurile şi canalele glandelor rectale reprezintă zone de reciclare a ionilor, de care depinde absorbţia apei. La insectele terestre, la care are loc o intensă reabsorbţie a apei, are loc o reciclare a K^+ reabsorbit activ din rect, iar absorbţia apei se realizează conform gradientului osmotic prin canalele intercelulare, care se varsă în hemolimfă. După cum se observă în fig. 369, la nivelul glandei rectale se produce o recirculare a ionilor (săgeţile negre) asemănătoare cu ceea ce se întîmplă la nivelul ansei Henle de la mamifere, prin care se măreşte concentraţia substanţelor osmotic active din celule. Mărirea osmolalităţii intracelulare, care reprezintă „pompele" de reabsorbţie a apei prin osmoză, s-ar realiza nu numai prin K^+, reabsorbiţi activ din zona rectală, prezente în cantitate redusă, ci şi prin contribuţia altor ioni organici, ce contribuie la reabsorbţia apei din rect.

La larvele de lepidoptere, coleoptere şi alte insecte capetele distale ale tuburilor Malpighi sînt ataşate intim de peretele intestinului, încît lumenul intestinului este separat de lumenul tuburilor printr-o membrană subţire, care formează **spaţiul perirectal.** Potasiul este resorbit din rect în spaţiul perirectal, de unde pătrunde în tuburile Malpighi, împreună cu K^+ din hemolimfă. Sensul de transport al apei din rect în hemocel, rezultă din dispunerea tuburilor Malpighi, spaţiului perirectal şi a rectului, care acţionează ca un mecanism de concentrare în contracurent (fig. 370). Concentraţia maximă a osmoliţilor se află spre capătul anal al tuburilor Malpighi, ca şi la vîrful ansei Henle de la nefronul mamiferelor. La Tenebrio, urina este de 10 ori mai concentrată decît plasma.

Există unele criterii care atestă prezenţa **sistemelor de control al aparatului osmoregulator,** în special la insecte. De exemplu, la Rhodnius, după ce a supt sînge, activitatea tuburilor Malpighi se intensifică de 1000 de ori la un interval de 2–3 minute de la supt. **Hormonul diuretic** al insectelor a fost extras **din ganglionul metatoracic. Secreţia acestui hormon este stimulată de serotonină.** La alte insecte a fost identificat şi un **hormon antidiuretic** şi **diuretic,** produşi în sistemul nervos, hormoni care controlează activitatea secretorie a tubului Malpighi sau capacitatea de reabsorbţie a rectului.

Vacuolele contractile ca organe osmoreglatoare

Vacuolele contractile menţin echilibrul hidric. Ele se găsesc la multe protozoare şi la unii spongieri de apă dulce. Concentraţia osmotică a lichidului din vacuola contractilă este de cca 32 mOsm/1, (concentraţia citoplasmei este de 101 mOsm/1, a mediului înconjurător de 6 mOsm/I). Vacuolele contractile acţionează ca nişte pompe, care îndepărtează apa metabolică, sau cea pătrunsă din mediul extern prin osmoză, avînd rol de reglare a presiunii osmotice. Funcţia lor în reglarea presiunii osmotice rezidă în faptul că ele se găsesc la speciile de apă dulce, unde osmoza este mai intensă şi lipsesc la speciile marine. S-a demonstrat experimental că, dacă concentraţia mediului de cultură creşte, activitatea vacuolară diminuează.

Activitatea vacuolelor se desfăşoară cu consum de energie: blocarea sistemului citocromic cu ajutorul cianurilor stopează activitatea vacuolară, urmată de acumularea apei în organism (umflarea celulei). Rolul vacuolelor în eliminarea produşilor finali de metabolism este, probabil, secundar. Amoniacul, produsul de bază, rezultat din metabolismul azotat la protozoare, difuzează uşor în mediul înconjurător prin membrana celulei. Vacuolele contractile, împreună cu membrana celulară, contribuie la reglarea electroliţilor, putînd avea un rol specific faţă de anumiţi electroliţi.

Structura vacuolelor contractile şi originea lor este indicată în fig. 371. Se observă un sistem complicat de tuburi, aflat în legătură cu reticulul endoplasmic, care se varsă în vacuolă printr-un sistem de canale. Separarea apei are loc de-a lungul unor zone întinse ale suprafeţelor intracitoplasmatice, care duc la formarea

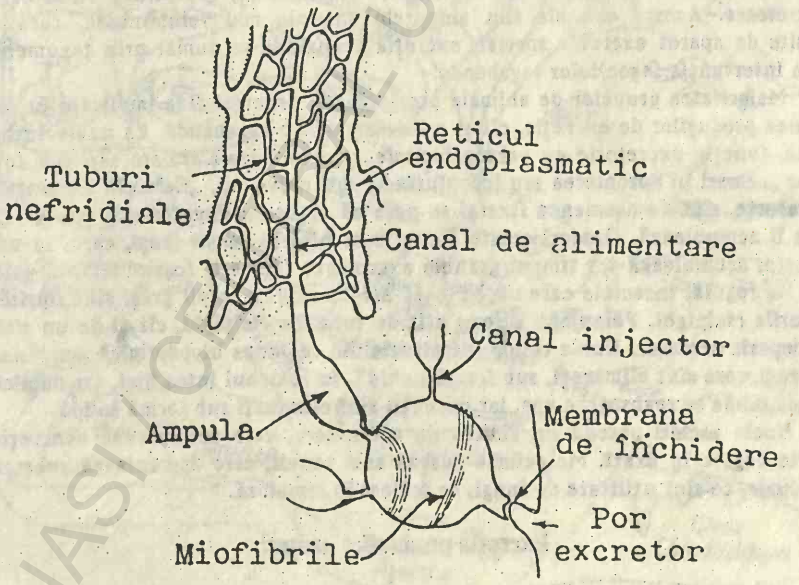


Fig. 371. Aparatul excretor la Paramecium, observat la microscopul electronic

unor picături fine de apă în tuburile subțiri. Odată cu scurgerea apei spre canalul de alimentare și ampulă, concentrația osmotică a lichidului se reduce treptat prin intervenția pompelor ionice, care extrag anumiți ioni din lichidul ce urmează a fi excretat.

La nivelul gelului citoplasmic, care înconjoară ampula, au fost puse în evidență unde de contracție. Pomparea lichidului în vacuolă (**diastola**) se pare că este determinată de aceste mișcări citoplasmatice.

Descărcarea (**sistola**) vacuolei se pare că este determinată de aceleași mișcări citoplasmatice, care presează asupra vacuolei pînă se rupe membrana de închidere. **Miofibrilele**, puse în evidență la unele vacuole, ar putea contribui la evacuarea apei (de exemplu, la parameci), dar se pare că rolul de bază al miofibrilelor ar fi legat de rezistența vacuolei.

La **Hydra** și la alte animale mici de apă dulce menținerea echilibrului hidromineral se realizează prin intermediul membranei celulare, pe baza proprietății sale de permeabilitate selectivă și/sau transport activ.

Excreția produșilor de catabolism

Depozitele cu funcție excretorie. O trăsătură aproape universală a animalelor pluricelulare este prezența unui sistem de celule cu funcție de depozitare temporară sau permanentă a deșeurilor. Aceste celule înglobează prin fagocitoză anumite materii sau elaborează compuși de excreție, cum ar fi granule de guanați sau urați.

Celulele fagocitare vagabonde, specializate în captarea deșeurilor, sînt universale, iar la unele animale (tunicate, echinoderme) reprezintă unice organe excretoare. Aceste animale sînt singurele animale mai voluminoase, care sînt lipsite de aparat excretor special, excreția realizîndu-se numai prin tegument și prin intervenția fagocitelor vagabonde.

Majoritatea grupelor de animale prezintă atît țesuturi fixe implicate în depozitarea produșilor de excreție, cît și celule ameboide vagabonde. La unele turbelariate, funcție excretorie au **paranefrocitele**, care se găsesc izolate sau sub forma unor grămezi în apropierea sau înconjurînd tubii nefridiali. **„Celulele cu urați" de la insecte**, sînt de asemenea fixe și se pare că elaborează materialul excretor, pe care îl acumulează. Deseori aceste depozite se află în **corpii grași**, care, la unele insecte, acumulează tot timpul granule excretoare fără a fi fost observată golirea lor. De regulă, insectele care depozitează acidul uric în corpii grași sînt lipsite de tuburile Malpighi. **Păianjenii dispun** atît de **tuburile Malpighi**, cît și de un **sistem de depozit excretor.** Unele celule **intestinale** din regiunea hipodermică acumulează **guanați**, care sînt eliminați, sub formă lichidă, în lumenul intestinal, iar de aici în cloacă, unde se reabsoarbe apa, iar guanații sînt eliminați sub formă solidă.

Unele **ascidii** posedă un **rinichi de acumulare**, care acumulează concrețiuni foarte bogate în **urați.** Molgulidae posedă **saci renali**, care acumulează substanțe reziduale, ce sînt utilizate de fungi, ce trăiesc în simbioză.

Excreția produșilor azotați

La majoritatea animalelor există o strînsă **legătură între osmoreglare și excreția cataboliților azotați.** Animalele care se confruntă cu un aport insuficient

de apă, trebuie să adopte soluții, care să le permită eliminarea produșilor toxici, rezultați din catabolismul proteic, reținînd cît mai multă apă în organism. În timp ce **radicalul aminoacidului**, rezultat, de exemplu, în urma procesului de dezaminare, poate fi utilizat de organism în diverse reacții utile (transaminare, oxidare la nivelul ciclului Krebs, gluconeogeneză, cetogeneză etc.), **grupările amino**, cu mici excepții (transaminare), se excretă.

Excreția grupărilor amino se face sub 3 forme: **amoniac, uree și acid uric.** În decursul evoluției, anumite grupe de animale au selectat capacitatea de a produce una din aceste substanțe, cel puțin în anumite perioade ale dezvoltării ontogenetice.

Majoritatea teleosteenilor și nevertebratelor acvatice, la care tranzitul de apă este mare, produc puțină uree sau deloc, iar **excreția produsului azotat** se face **sub formă de amoniac** (NH_3) (fig. 371). Acest procedeu nu poate fi utilizat de majoritatea animalelor terestre, deoarece amoniacul este foarte toxic și foarte solubil, iar eliminarea lui sub formă solvită, ar antrena o pierdere mare de apă. De exemplu, la iepure, concentrația amoniacului de $3 \cdot 10^{-5}$ moli/litru, este fatală.

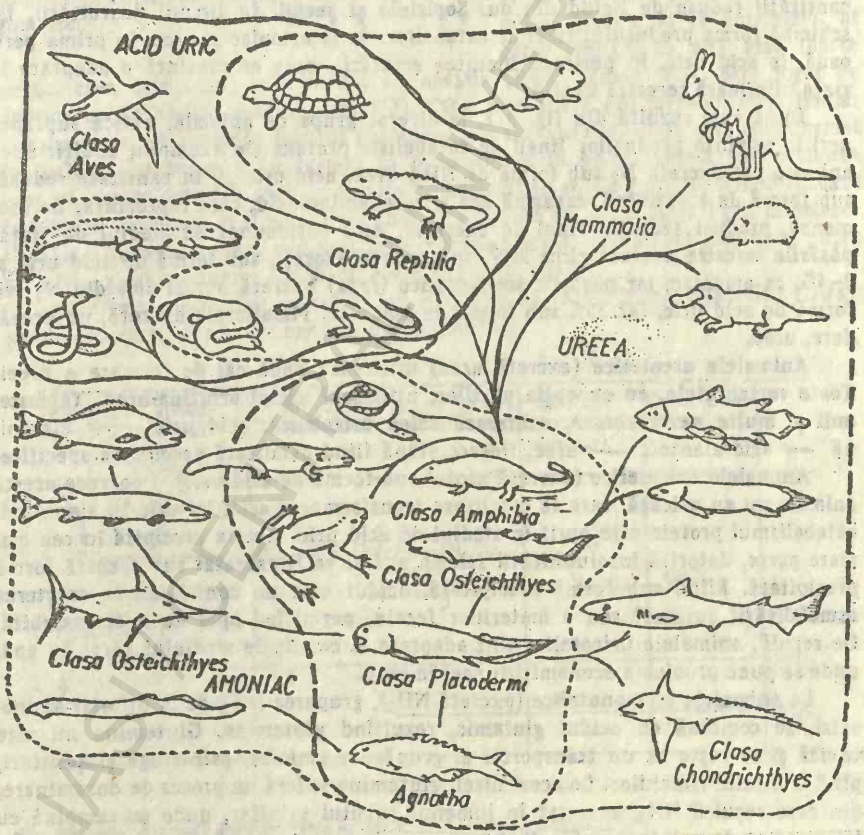


Fig. 372. Eliminarea produșilor azotați la vertebrate. Se observă suprapunerea între animale amonotelice, ureotelice și uricotelice

Pentru eliminarea N_2 sub formă de NH_3 este nevoie de 300–500 ml de apă pentru fiecare gram de azot. Majoritatea animalelor terestre au rezolvat această dificultate, prin eliminarea produşilor azotaţi sub formă de uree sau acid uric.

Deşi ureea este solubilă, ea este mai puţin toxică şi necesită doar 50 ml apă pentru eliminarea unui gram de azot.

Acidul uric este forma adoptată de păsări, reptile şi majoritatea artropodelor terestre. Deşi foarte toxic, acidul uric este puţin solubil în apă, încît poate fi eliminat sub forma unei suspensii semisolide, necesitînd doar 10 ml apă/gram de azot eliminat.

Două specii de amfibii, care trăiesc într-un mediu foarte uscat (Chiromantis xerampelina şi Phyllomedusa sauvagii), spre deosebire de celelalte amfibii, care excretă azotul sub forma de amoniac sau uree, au adoptat forma utilizată de reptile şi păsări, de eliminare a azotului sub forma acidului uric. Acesta precipită uşor în cloacă, permiţînd reabsorbţia apei (ca şi la reptile sau păsări).

Embrionul de păsări excretă în primele zile NH_3, după care excretă acidul uric, care se depune în ou sub formă insolubilă, încît nu afectează osmolalitatea cantităţii reduse de lichid din ou. Şopîrlele şi şerpii, în timpul dezvoltării, îşi schimbă forma produsului final de catabolism de la amoniac şi uree, în prima perioadă, la acid uric, în perioada înaintea eclozării, ceea ce prezintă o adaptare la viaţa ulterioară terestră uscată.

După cum rezultă din fig. 372, la diverse grupe de animale, există suprapuneri în privinţa produşilor finali de catabolism proteic. De exemplu, adulţii unor animale pot excreta N_2 sub formă de NH_3, uree, acid uric şi, în cantitate redusă, sub formă de creatinină, creatină sau trimetilamino-oxid, care reprezintă, de asemenea, produşi azotaţi. Tipul de excreţie, este determinat de mediul de viaţă: păsările terestre excretă circa 90% din produşii azotaţi, sub formă de acid uric şi 3–4%, ca amoniac, iar păsările semiacvatice (raţa) excretă numai 50% din N_2 sub formă de acid uric, iar 30% sub formă de amoniac. Mamiferele excretă, cu precădere, uree.

Animalele ureotelice (excretă uree) utilizează două căi de formare a ureei. Toate vertebratele, cu excepţia peştilor, utilizează ciclul ornitina-uree. Teleosteenii şi multe nevertebrate, utilizează calea uricolitică: acid uric $\longrightarrow$ alantoină $\longrightarrow$ acid alantoic $\longrightarrow$ uree, fiecare etapă fiind catalizată de enzime specifice.

Animalele uricotelice (excretă azotul sub formă de acid uric). Deoarece aceste animale nu au uricază, care să catalizeze transformarea acidului uric în alantoină, catabolismul proteic este oprit în stadiul de acid uric. Acesta precipită în cea mai mare parte, datorită insolubilităţii sale în apă şi va fi excretat sub această formă precipitată. Fiind sub formă precipitată, acidul uric nu contribuie la creşterea osmolalităţii „urinei" sau a materiilor fecale, permiţînd apei de a fi resorbită. De regulă, animalele uricotelice sînt adaptate la condiţiile mediului sărac în apă, unde se pune problema economisirii apei în corp.

La animalele ammonotelice (excretă NH_3), gruparea NH_2, de la diferiţi aminoacizi, se combină cu acidul glutamic, rezultînd glutamina. Glutamina nu este toxică şi serveşte ca un transportor al grupărilor aminice, prin sînge şi ţesuturi, pînă la nivelul rinichilor. La acest nivel, glutamina suferă un proces de dezaminare, din care rezultă NH_3, secretat în lumenul tubului urinifer, unde se combină cu H^+ secretat de celula renală, dînd naştere NH_4^+. Deoarece acest ion (NH_4^+) este foarte puţin difuzabil prin membrana celulelor tubulare, el rămîne în lumenul tubului, fiind eliminat pe cale renală, în special în combinaţie cu Cl^- (v. Rolul rinichiului în reglarea pH-ului).

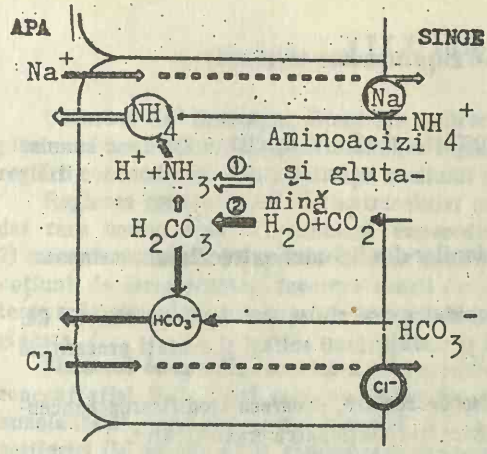


Fig. 373. Eliminarea NH_4^+ prin epiteliul branhial prin schimb ionic cu Na^+. Se observă şi alte schimburi ionice (Din Hoar)

La **teleosteenii de apă dulce** NH_3 şi H^+ sînt excretaţi prin epiteliul branhial prin schimbul ionic cu Na^+ din mediul extern.

La **teleosteenii marini**, operează acelaşi mecanism, de eliminare a NH_3 şi H^+ din corp în mediul extern, în schimbul ionilor de Na^+ din mediul extern. Deoarece apa mării este mult mai bogată în Na^+, se produce o acumulare uşoară a Na^+ în corpul peştelui, care va fi eliminat ulterior din corp, tot pe cale branhială, împreună cu excesul de Na^+, pătruns în corp pe alte căi.

Uneori amoniacul poate constitui produsul final al catabolismului proteic şi la animalele, al căror tranzit de apă este foarte redus, cum este cazul unor melci. La aceştia (Helix lactae) NH_3 este legat de depunerea $CaCO_3$ în cochilie (fig. 373). CO_2, care apare din metabolismul tisular sau din uree, pătrunde în ţesutul pulmonar sau al mantalei, unde este transformat în H_2CO_3. Tensiunea NH_3, format în ţesuturi sau în hemocianină, sub acţiunea ureazei, creşte datorită reacţiei alcaline a hemocianinei. Ca urmare, NH_3 difuzează în ţesutul pulmonar şi al mantalei, unde se combină cu H^+, rezultaţi din disocierea H_2CO_3; NH_4 sau NH_3 este eliminat prin cochilie la exterior. Un rol similar ar putea avea NH_3 şi în depunerea $CaCO_3$ în coaja ouălor de păsări.

La nivelul nefronilor mamiferelor, produşii de catabolism azotat sînt filtraţi şi/sau secretaţi, după care excesul e eliminat renal.

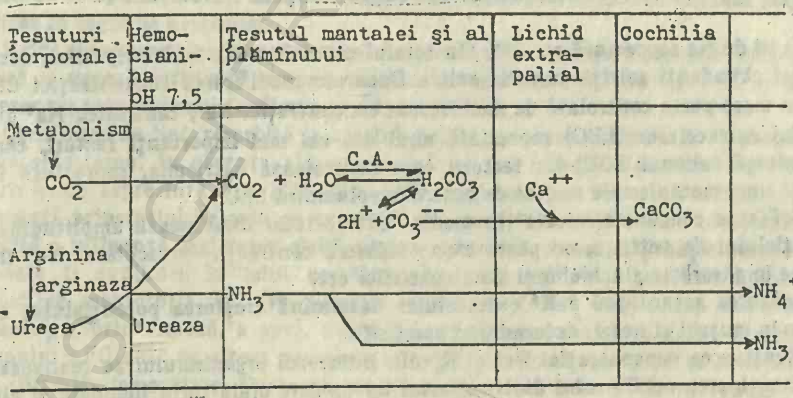


Fig. 374. Mecanismul eliminării NH_3 la Helix. C. A. — carboanhidraza

Capitolul XXIV

Aspecte ale homeostaziei mediului intern

1. Reglarea concentraţiei ionilor din lichidul extracelular

Cei mai importanţi cationi din lichidul extracelular sînt ionii de Na, K, Ca, Mg, din anioni – cei de Cl, bicarbonaţi şi fosfaţi; ionii sulfaţi şi azotaţi prezentînd importanţă redusă.

Cationii necesită mecanisme precise de reglare, deoarece modificarea concentraţiei lor poate determina variaţii drastice în funcţionarea organismului.

Nu numai concentraţia cationilor prezintă importanţă, ci şi raportul dintre ioni, ce acţionează antagonic asupra unei anumite funcţii. Acest raport, denumit rhopie (E. Pora) (de la rhope, echilibru), nu este de 1/1, ci este stabilit în cursul filogeniei în mediul intern al animalului. Deocamdată sînt cunoscute cîteva raporturi cu o semnificaţie evidentă în diferite funcţii: Na/Ca, K/Ca, K/Mg, Na + K/Ca + Mg. Valoarea constantă a raporturilor ionice se realizează prin menţinerea concentraţiilor normale ale ionilor respectivi. Informaţii referitoare la variaţia ionilor, pot fi furnizate de ionoceptori identificaţi atît la nivelul hipotalamusului (M. Pop), cît şi în zonele reflexogene ale aparatului sangvin arterial.

Anionii nu necesită un reglaj atît de fin, deoarece de multe ori ei se pot substitui, fără a cauza efecte severe. Totuşi, raportul ionilor de Cl şi bicarbonat joacă un rol important în menţinerea pH-ului, iar ionii fosfaţi intră în alcătuirea oaselor şi menţin reacţiile chimice intracelulare.

Reglarea concentraţiei Na^+ şi K^+

Ionii de Na reprezintă cca 90% **din totalul cationilor extracelulari, fiind, deci, cei mai abundenţi solviţi, osmotic activi.** Deoarece modificarea concentraţiei Cl^- este în mare parte controlată de modificarea concentraţiei Na^+, **cantitatea** Na^+ **din lichidul extracelular (LEC) reprezintă unul din cei mai importanţi factori, care controlează volumul LEC,** iar factorii care controlează natriemia, reprezintă în acelaşi timp mecanismele majore de control a volumului LEC.

Scăderea concentraţiei Na^+ **în mediul extracelular diminuează** amplitudinea **potenţialului de acţiune,** ce poate cauza slăbirea contracţiei musculare. Na^+ intervine în absorbţia glucidelor şi a aminoacizilor etc.

Scăderea accentuată a K^+ extracelular **determină creşterea potenţialului de repaus în muşchi şi nervi, determinînd paralizii.**

Menţinerea concentraţiei Na^+ şi K^+ din interiorul organismului se realizează prin menţinerea **echilibrului dintre aportul** lor pe cale orală (prin lichidele şi alimentele ingerate) **şi pierderile,** care în mod normal se realizează **prin urină** şi, în mai mică măsură, prin **transpiraţii şi materii fecale.** Transpiraţia intensă, voma, diareea, febra, hemoragia reprezintă canale de pierdere masivă a Na^+ din organism; K^+ se pierde pe aceleaşi căi.

Reglarea concentraţiei Na^+ extracelular

Deoarece Na^+ determină direct sau indirect (prin atragerea Cl^-) peste 90% din presiunea osmotică a LEC, putem analiza reglarea Na^+ extracelular, ca un mijloc al reglării concomitente a osmolalităţii mediului extracelular.

Reglarea concentraţiei Na^+ extracelular se realizează prin 2 sisteme separate, dar care conlucrează: 1) sistemul osmosodiu-receptor-hormonul antidiuretic şi 2) mecanismul setei. Se preferă utilizarea noţiunii de osmosodiu-receptor, în locul noţiunii de osmoreceptor, deoarece aceşti receptori reacţionează îndeosebi la creşterea sodemiei, şi mult mai puţin la creşterea altor solviţi, cum ar fi K^+, ureea sau glucoza.

Sistemul osmosodiu-receptor-ADH reprezintă un sistem feedback de reglare a concentraţiei Na^+. După cum s-a arătat la fiziologia hipotalamusului, creşterea osmolalităţii mediului este sesizată de osmosodiu-receptori hipotalamici şi periferici (în special de la nivelul sistemului vascular porthepatic), care, în final, determină intensificarea sintezei şi eliberării ADH-ului. ADH-ul, prin creşterea permeabilităţii membranelor din zona terminală a tubului contort distal, tubului colector şi al canalului colector, intensifică reabsorbţia apei, care diminuează (readuce la normal) concentraţia Na^+ din LEC.

Mecanismul setei. Creşterea osmolalităţii mediului intern stimulează centrul setei, care prin ingestia hidrică, urmată de absorbţia apei, determină diminuarea osmolalităţii mediului intern.

La un animal, la care cele două mecanisme operează normal, ingerarea unei cantităţi de Na de 6 ori mai mare determină o creştere cu circa 0,6% a concentraţiei Na din LEC (de la 142 mEq/l la 143 mEq/litru). Dacă se blochează activitatea celor două sisteme, natriemia creşte cu 10% în urma ingestiei unei cantităţi numai de 5 ori mai mare (de regulă, oscilaţiile natremiei nu depăşesc 1%).

De remarcat că ambele mecanisme operează prin intermediul rinichiului (reabsorbţia renală a apei sub acţiunea ADH, sau eliminare pe cale renală a excesului de apă ingerată), de unde rezultă că rinichiul reprezintă organul major, implicat în reglarea natremiei.

Rolul aldosteronului în reglarea natremiei. Al doilea sistem hormonal, care manifestă o uşoară influenţă asupra controlului concentraţiei Na^+ din LEC, este reprezentat prin sistemul feedback al aldosteronului.

Cantitatea de Na^+, resorbită la nivelul rinichiului, este controlată, cu precădere, de aldosteron. În absenţa aldosteronului se pot pierde zilnic 15–30 g NaCl, cantitate ce reprezintă 1/6–1/10 din NaCl corporal. Cu toate că aldosteronul reprezintă principalul hormon ce controlează resorbţia renală a Na^+, aldosteronul exercită o influenţă reglatoare slabă asupra natremiei. Această situaţie paradoxală poate fi explicată în felul următor: cînd sub influenţa aldosteronului se intensifică reabsorbţia Na^+ (v. Funcţia rinichiului), Na^+ antrenează după sine reabsorbţia, prin osmoză, a apei, urmată de creşterea volumului LEC. Creşterea volumului LEC doar cu cîteva procente măreşte presiunea arterială şi intensifică rata filtrării glomerulare. Curgerea rapidă a lichidului prin tubii nefronului, ca urmare a volumului mare de filtrat format, determină o pierdere masivă a apei şi a Na^+, fapt ce reprezintă o anihilare (contrabalansare) a efectului aldosteronului asupra reabsorbţiei excesive a Na^+ din tubii renali. Pe această cale se anulează efectul aldosteronului asupra concentraţiei Na din LEC. Deci, hiperaldosteronis-

mul nu afectează semnificativ natremia. Din contra, lipsa aldosteronului poate fi fatală, din cauza pierderilor masive de Na^+ pe cale renală, care antrenează după sine pierderea apei, moment ce determină scăderea volemiei.

După cum am arătat mai sus, sistemul ADH – setea reprezintă un sistem reglator al concentraţiei Na^+ (natremia) mult mai puternic decît sistemul feedback al aldosteronului asupra natremiei. La subiecţi cu hiperaldosteronism, concentraţia Na creşte cu 2–3 mEq/l peste normal, deci cu cca 1–2%.

Efectul aldosteronului asupra reabsorbţiei Na renal se reproduce şi la nivelul glandelor sudoripare, salivare, gastrice şi intestinale.

Alte influenţe hormonale asupra controlului natremiei. Angiotensina II intensifică reabsorbţia NaCl şi a apei, acţionînd direct asupra tubului contort proximal. Datorită vasoconstricţiei arteriolei aferente, diminuează presiunea în capilarele peritubulare şi reprezintă o forţă care intensifică reabsorbţia apei şi a Na^+ (v. Rolul presiunii capătului venos al capilarului asupra reabsorbţiei lichidului interstiţial). De asemenea, angiotensina II controlează natremia şi în mod indirect, prin stimularea centrului setei şi a secreţiei ADH-ului.

Corpusculii lui Stannius, care se găsesc numai la peşti osoşi, îndeplinesc rolul aparatului juxtaglomerular de la mamifere.

Peptidul atrial natriuretic (PAN), secretat de atrii în urma întinderii fibrelor atriale, induse de creşterea presiunii în sistemul circulator de joasă presiune, intensifică rata filtrării glomerulare (RFG), diminuează reabsorbţia apei şi a Na în tubul proximal, ducînd la creşterea diurezei, deci, la pierderea apei şi a sodiului din organism.

ANP poate afecta natremia şi hidremia în mod indirect, prin inhibarea secreţiei ADH, angiotensinei şi a aldosteronului.

Glucocorticoizii stimulează reabsorbţia Na^+ şi eliminarea K^+, favorizînd filtrarea glomerulară şi inhibarea reabsorbţiei apei. În acest mod se poate explica efectul diuretic al glucocorticoizilor.

Hormonii medulosuprarenalieni, în doze mici, intensifică RFG şi, prin intermediul ACTH, stimulează secreţia de glucocorticoizi, care intensifică reabsorbţia Na^+.

Somatotropina reţine Na, K şi apa.

Insulina accentuează pierderile de Na şi reţine K intracelular.

Glucagonul creşte eliminările renale de Na, K, Cl, fosfaţi.

Estrogenii manifestă un efect de retenţie hidrosodică, iar progesteronul are efect natriuretic. Testosteronul reţine Na, iar în doze mari şi K.

Reglarea concentraţiei ionului de potasiu

Reglarea concentraţiei ionilor de K prezintă o importanţă deosebită, deoarece modificări mici ale potasemiei pot altera intens funcţia SN şi a miocardului. Valorile normale ale potasemiei se situează în jurul cifrei de 4,5 mEq/l cu oscilaţii de ± 0,3 mEq/l.

Reglarea concentraţiei K^+ se realizează prin intervenţia a 2 factori reglatori majori: 1) efectul direct al creşterii K^+ din LEC, care intensifică secreţia K^+ la nivelul tubilor renali şi 2) efectul aldosteronului asupra secreţiei K^+.

1. Efectul direct al concentraţiei K^+ asupra secreţiei tubulare. După cum am arătat şi la sistemul excretor, K^+ se secretă în lichidul tubular în porţiunea termi-

nală a tubului contort distal şi în tubul colector cortical. Secreţia este cuplată cu transportul activ al Na^+ la nivelul membranei bazolaterale a epiteliului tubular, K^+ fiind transportat în sens invers faţă de Na^+ (fig. 374). De asemenea, transportul pasiv al Na din lumenul tubular în celula tubulară determină creşterea electronegativităţii din lumenul tubular, care poate ajunge la valori de −70 mV. Electronegativitatea reprezintă o forţă de secreţie pasivă a K^+ în lumenul tubilor.

Rata de transport al K^+ în lumenul tubului depinde în mare parte de concentraţia K^+ din lichidul interstiţial renal, lichid care reprezintă o parte a LEC. Deci, ca urmare a creşterii K^+ din LEC, secreţia lui la nivelul tubilor va fi intensificată, contribuind la normalizarea concentraţiei K^+ din LEC.

2. **Efectul aldosteronului asupra secreţiei tubulare.** Aldosteronul intensifică nu numai reabsorbţia Na^+ la nivelul porţiunii terminale a tubului contort distal şi colector cortical, ci intensifică concomitent şi secreţia K^+ în zonele indicate. De exemplu, creşterea concentraţiei aldosteronului de 5 ori intensifică de 3 ori excreţia K^+.

Se consideră că secreţia K^+, controlată de aldosteron, reprezintă un proces secundar al efectului aldosteronului asupra reabsorbţiei Na^+. Deci, cu cît reabsorbţia Na^+ va fi mai mare, cu atît şi secreţia de K^+ va fi mai mare.

Reglarea concentraţiei K^+ prin aldosteron reprezintă un mecanism **feedback negativ:** creşterea concentraţiei K^+ din LEC, stimulează secreţia de aldosteron şi prin intensificarea secreţiei K^+ la nivelul tubilor renali, readuce concentraţia K^+ la valori normale.

În hiperaldosteronismul primar, concentraţia K^+ din LEC scade, cauzînd instalarea de **paralizii,** din cauza imposibilităţii conducerii nervoase. **În boala Addison,** ca urmare a deficitului de aldosteron, potasemia creşte, determinînd blocarea activităţii cardiace **(inhibiţie potasică).**

Alţi factori care afectează concentraţia ionilor de K. Printre factorii care pot afecta concentraţia K^+ din LEC se numără: 1) **concentraţia ionilor de H^+,** deoarece H^+ intră în competiţie cu K^+ în procesul secreţiei tubulare; 2) **concentraţia Na^+** extracelular, deoarece resorbţia Na^+ este cuplată cu secreţia K. Totuşi efectul acestor factori este mult mai redus comparativ cu nivelul potasemiei sau a concentraţiei aldosteronului.

Efectul altor hormoni asupra reglării potasemiei a fost tratat la reglarea natremiei.

Reglarea ionilor de calciu

Calciul este prezent în natură în cantităţi abundente. De aceea nu este surprinzător faptul că sub formă ionizată (Ca^{2+}) el joacă un rol important în regnul vegetal şi animal, începînd cu protozoarele şi terminînd cu omul. Ca^{2+} face legătura între semnalele electrice şi chimice, ce acţionează pe membrana celulei, cu sistemele biochimice din interiorul celulei. În felul acesta el îndeplineşte funcţia unui **mesager.** La nivelul intracelular Ca^{2+} se combină cu moleculele receptoare, prin care activează proteinkinazele. Aceasta declanşează reacţii biochimice, care, în funcţie de tipul celulelor, determină fenomene de **contracţie, secreţie** sau **diviziune.**

Calciul din compartimentul extracelular este esenţial pentru **coagularea sîngelui şi menţinerea funcţiilor membranei.** Calciul reprezintă mineralul de bază, care

intră în alcătuirea oaselor şi dinţilor, avînd rol plastic şi regulator.

Cînd concentraţia Ca^{2+} din LEC scade, excitabilitatea membranelor celulare creşte în aşa măsură, încît pragul de excitare al ţesuturilor poate fi coborît aproape de valoarea potenţialului de repaus. Aceasta poate declanşa contracţii spontane, involuntare, ale muşchilor, numite tetanii. Spasmul laringeal şi contracţia muşchilor respiratori poate compromite respiraţia. Hipocalcemia accentuată poate determina apariţia contracţiilor musculare mai extinse şi convulsii. În caz de hipercalcemie, sărurile de calciu pot precipita, din cauza solubilităţii lor reduse la pH-ul fiziologic, determinînd formarea calculilor în special, renali, dar şi pe traseul altor conducte (inclusiv ale glandelor salivare).

Repartiţia Ca în organism

Organismul uman adult conţine circa 1 kg de Ca (1750 g după Schaffner), din care circa 99% este sechestrat în oase, cu precădere de cristale de hidroxiapatită, iar o cantitate de cca 1,2 g se află în LEC, cuprinzînd sîngele şi lichidul din spaţiul interstiţial.

Osul, în afara funcţiei de susţinere şi de rezistenţă, îndeplineşte, în privinţa metabolismului calciului, şi rolul unui imens rezervor al sărurilor de calciu. Zilnic cca 600 mg Ca din mineralele osoase sînt schimbabile cu LEC. Majoritatea acestor schimburi, reflectă procesele de resorbţie (demineralizare) şi de refacere (mineralizare), produse continuu în timpul remodelărilor osoase, iar o altă parte reprezintă schimburile cu fondul de „schimb" (exchangeable). Fondul de schimb este reprezentat într-o mică măsură de fondul care se află în toate celulele, în special, cele foarte permeabile, cum sînt celulele hepatice şi ale tubului digestiv; majoritatea calciului de schimb se află în os, unde reprezintă 0,4–1% din totalul calciului din oase. El este depus în oase sub forma unor săruri uşor mobilizabile. Calciul „schimbabil" din organism acţionează ca un sistem tampon în vederea menţinerii concentraţiei Ca^{2+} din LEC.

În ţesuturile moi, Ca^{2+} este legat de proteinele din reticulul endoplasmic neted, mitocondrii şi alte organite celulare. Transportul calciului în aceste organite, care se realizează cu consum de energie, şi membrana celulară, menţin concentraţia Ca liber din citosol, la valori foarte scăzute (0,1–1 mm). Concentraţia Ca din citosol poate creşte de peste 1000 ori în urma modificărilor mici ale permeabilităţii membranei celulare, sau modificarea afinităţii proteinelor organitelor celulare faţă de Ca. Rapiditatea şi amplitudinea modificărilor Ca^{2+} din citosol, reprezintă un semnal biologic, care declanşează procesele biologice specifice (contracţia, secreţia etc.).

Concentraţia Ca din lichidul interstiţial este de circa 1,5 mmol/l. La acest nivel, Ca^{++} se află sub formă liberă (ionizată) şi sub formă de complecşi de citraţi, lactaţi şi fosfaţi. Forma liberă şi cea de complecşi, străbate cu uşurinţă membranele capilare, intrînd în echilibru cu Ca plasmatic. În plasmă, concentraţia Ca este de cca două ori mai mare decît în lichidul interstiţial, deoarece Ca se leagă intens de proteinele plasmatice, care sînt în concentraţie mult mai mare, decît în lichidul interstiţial. Circa 40% din cantitatea totală de Ca plasmatic se află în combinaţie cu proteinele, care nu sînt difuzabile, adică nu vor filtra la nivelul glomerular.

Concentraţia calciului plasmatic (calcemia) e de cca 10 mg/100 ml sînge (5 mEq/l sau 2,07–2,42 mmol/litru), dar numai forma ionizată este supusă unui

reglaj foarte riguros, care asigură oscilaţiile minime ale calcemiei (9–10 mg/100 ml sînge).

Echilibrul calciului

Menţinerea calcemiei este asigurată de echilibrul dintre absorbţia Ca la nivelul intestinului şi excreţia lui prin urină, materii fecale, sudoare, secreţia de lapte şi depozitarea sau mobilizarea lui din oase (fig. 375). Cu excepţia lactaţiei şi a sarcinii, devierile calcemiei reflectă modificările în special ale metabolismului calciului din oase.

Ingestia de Ca variază între 500–1500 mg/zi, în special, prin produsele lactate. Calciul absorbit la nivelul intestinului se schimbă cu fondul (pool) calciului din diverse compartimente şi în final se pierde în special pe cale renală.

Absorbţia Ca are loc cu precădere în ileum şi jejun. Secreţiile gastrointestinale conţin cantităţi mari de Ca (300 mg), încît absorbţia netă de Ca este de cca 100–200 mg/zi (400 abs. – 300 secr.) (fig. 375).

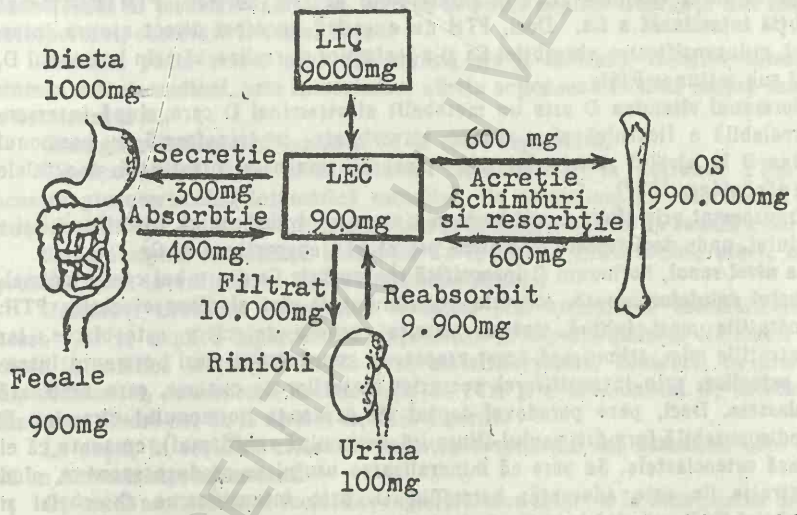


Fig. 375. Echilibrul zilnic al Ca la adult. LIC – lichid intracelular. LEC – lichidul extracelular (Din Goodman)

La nivelul rinichiului, Ca ionic şi sub formă de complecşi (fără cel legat de proteine) se filtrează la nivelul glomerulului renal. Circa 98–99% din Ca filtrat (10.000 mg/zi) se reabsoarbe (9.900 mg/zi). Circa 2/3 din Ca se resorb la nivelul tubului proximal, printr-un mecanism cuplat cu reabsorbţia Na^+. La nivelul ansei Henle, reabsorbţia Ca^{++} este de asemenea cuplată cu reabsorbţia Na^+. În tubul contort distal şi colector, unde ajung circa 10% din ionii de Ca filtraţi, reabsorbţia Ca este independentă de reabsorbţia Na^+. Acest transport activ este controlat hormonal.

Controlul homeostaziei calciului

Homeostazia Ca sistemic este realizată prin hormoni şi substanţe hormon-like, care controlează osteoliza şi osteogeneza, acţionînd asupra sistemului osteoclaste/osteoblaste. În afara depozitelor de Ca, hormonii intervin şi în reglarea absorbţiei intestinale şi excreţiei renale a Ca. În cadrul acestui sistem reglator complex, rolul major prezintă parathormonul (PTH), calcitonina (CT) şi hormonul vitamina D (hormon D).

Parathormonul are efect **hipercalcemiant**, exercitat la trei nivele: **osos, intestinal şi renal.**

La nivelul osului, **PTH mobilizează sărurile fosfocalcice.** Mobilizarea Ca din oase se realizează prin stimularea secreţiei substanţelor de cuplare (ex. **prostaglandinele**) şi **stimulează activitatea osteoclastelor**, urmată de osteoliză. Concomitent se produce şi o **suprimare temporară a formării osului**, prin care se împiedică reîncorporarea rapidă în os a Ca eliberat. Scăderea concentraţiei de PTH intensifică sinteza materialului osos de către osteoblaste, conducînd la hipocalcemie.

La nivel renal, PTH intensifică eliminarea fosfaţilor şi reabsorbţia Ca, ceea ce va contribui la creşterea calcemiei. Tot la nivelul rinichiului, **PTH stimulează sinteza hormonului vitamina D.** Prin intermediul acestui hormon, **PTH stimulează absorbţia intestinală a Ca.** Deci, PTH nu exercită un efect direct asupra intestinului, ci intensificarea absorbţiei Ca şi a fosfaţilor se realizează prin hormonul D, apărut sub acţiunea PTH.

Hormonul vitamina D este un metabolit al vitaminei D care, după intervenţia prealabilă a ficatului şi a razelor ultraviolete, se transformă în hormonul vitamina D la nivelul rinichiului şi în placentă, mucoasa intestinală şi celulele osoase (Schaffner 1987).

Transportat prin sînge, acest hormon ajunge la nivelul osului, intestinului şi a rinichiului, unde **declanşează biosinteza proteinei transportoare de Ca.**

La nivel renal, hormonul D **intensifică reabsorbţia Ca** din tubul contort distal. **La nivelul celulelor osoase, efectele hormonului D sînt similare** efectelor PTH: concentraţiile mari **inhibă sinteza matriţei osoase** de către osteoblaste, iar concentraţiile mici, stimulează acest proces. În concentraţii mari hormonul **intensifică osteoliza**, prin intensificarea secreţiei factorilor de cuplare, care **activează osteoclastele.** Deci, pare paradoxal faptul că prezenţa hormonului vitamina D este indispensabilă formării osului (lipsa lui determină **rahitismul**), cu toate că el activează osteoclastele. Se pare că mineralizarea osului se produce spontan, cînd concentraţia Ca este adecvată; hormonul D, prin intensificarea absorbţiei şi reabsorbţiei Ca la nivelul intestinal şi, respectiv renal, creează disponibilul optim de Ca.

Calcitonina determină hipocalcemie prin inhibarea proliferării osteoclastelor şi reducerea activităţii lor.

CT intensifică transportul Ca^{2+} din citosol în mitocondrii, reticul endoplasmic neted şi chiar în microzomi. La nivelul hepatocitelor, CT reduce activitatea Ca–Mg–ATP-azei din plasmalemă, prin care diminuează efluxul Ca din celulă.

Acţiunea CT **asupra osteoblastelor** este mai puţin cunoscută. Probabil, **în anumite faze** ale osteogenezei CT **exercită un efect stimulator.**

La nivelul tubului contort proximal al **nefronului, CT accelerează eliminarea Ca şi a fosfaţilor** prin inhibarea reabsorbţiei lor. La nivelul rinichiului, CT intensifică sinteza hormonului D.

CT acționează și la nivelul intestinului. Aportul Ca prin alimente nu este reglat și, de obicei, este sărac. Din această cauză apare necesară existența unui sistem reglator, care să promită o absorbție cît mai completă a Ca alimentar. Este posibil ca această funcție să fie îndeplinită indirect de CT. Acționînd prin hormonii gastrointestinali, CT diminuează secrețiile gastrice, pancreatice și evacuarea gastrică. Deși încetinirea digestiei determină o diminuare a ratei de absorbție a Ca în unitatea de timp, CT asigură o absorbție mai bună a Ca din lumenul intestinal. La aceasta contribuie și efectul stimulator al CT asupra sintezei hormonului D la nivelul mucoasei intestinale. Fiind absorbit lent în sînge, mecanismul renal de excreție nu va fi activat, contribuind la o mai bună depozitare a Ca, în special, în oase.

Hormonii androgeni favorizează osteogeneza și **retenția fosforului** și a Ca.

Estrogenii intensifică direct **absorbția Ca** la nivelul intestinului. Același efect se obține și prin **stimularea sintezei hormonului D** la nivelul intestinului. **Efectul antiosteolitic al estrogenilor** se exercită prin stimularea secreției calcitoninei. În perioada **menopauzei**, odată cu diminuarea concentrației estrogenilor, diminuează și secreția CT. Reducerea inhibiției osteoclastelor ar putea constitui cauza **osteoporozei**, observată **după menopauză**. După instalarea menopauzei estrogenii se sintetizează în țesuturile adipoase, ceea ce ar putea explica frecvența mai redusă a osteoporozei, observată la femei obeze.

Insulina poate afecta osul atît direct, cît și indirect. Insulina **intensifică sinteza somatomedinei**, prin intermediul căreia acționează STH-ul asupra osului și **a hormonului D.**

Glucagonul stimulează captarea Ca de către hepatocite.

Glucocorticoizii cresc sensibilitatea osteoblastelor la acțiunea PTH. Prin aceasta **glucocorticoizii intensifică osteoliza.** De asemenea, glucocorticoizii **diminuează absorbția Ca** la nivelul intestinului și **intensifică excreția renală** a Ca.

Somatotropina intensifică absorbția Ca la nivelul intestinului, efect, mediat probabil, prin intensificarea sintezei somatomedinelor.

Hormonii tiroidieni intensifică osteoliza prin stimularea osteoclastelor. În acest mod se explică **hipercalcemia observată la hipertiroidieni.** Hormonii tiroidieni intensifică pierderile de Ca prin materiile fecale, deoarece, ca urmare a hipercalcemiei, diminuează concentrația de PTH și a hormonului D, determinînd limitarea absorbției Ca la nivelul tubului digestiv.

La pești, în reglarea calcemiei **intervin corpusculii lui Stannius**, care **secretă un hormon hipocalcemiant.**

Cu toată multitudinea factorilor reglatori, care intervin în menținerea homeostaziei acestui element vital, pot apare dereglări ale metabolismului Ca, cu consecințe grave (tetanie, osteoporoză etc.).

Reglarea concentrației ionilor de Mg

Reglarea extracelulară a concentrației Mg^{2+} se face cu precădere prin intermediul rinichiului, acesta fiind reabsorbit în toate segmentele tubulare. Creșterea concentrației Mg^{2+} diminuează reabsorbția renală, în special la nivelul segmentului gros al ansei Henle, prin care excesul de Mg este eliminat renal, și invers, în cazul concentrațiilor mici a acestui ion din LEC, cînd rinichiul va reține o cantitate mai mare din Mg filtrat.

Reglarea concentrației anionilor din LEC

De regulă, concentrația totală a anionilor din mediul extracelular este reglată secundar prin aceleași mecanisme, care reglează cationii. Astfel, odată cu absorbția Na^+ la nivelul tubilor renali, reabsorbție reglată de aldosteron, se creează o electronegativitate în interiorul tubului, și se determină difuzia ionilor negativi prin membranele tubulare, în vederea creării neutralității electrice. Totuși în anumite situații este necesară păstrarea unui anumit raport între diferiți anioni. De exemplu, cînd pH-ul extracelular scade, rinichiul reabsoarbe cantități mai mari de bicarbonat, implicat în formarea sistemelor tampon, eliminînd într-un grad mai mare clorurile; cînd pH-ul LEC devine foarte alcalin, ionii bicarbonați vor fi eliminați renal, iar cei de Cl se resorb.

Ionii fosfați sînt reglați, ca și ceilalți ioni, de către rinichi, Tm fiind de 0,1 mM fosfat/minut. Cînd cantitatea filtrată este sub valoarea transportului maxim, toată cantitatea va fi resorbită și invers.

După cum s-a arătat la reglarea calcemiei, PTH și CT joacă un rol major în reglarea fosfatemiei. Prin osteoresorbție, PTH tamponează mari cantități de fosfați circulanți din LEC. În al doilea rînd, PTH scade Tm al rinichiului pentru fosfați determinînd eliminarea mai accentuată a fosfaților.

2. Reglarea apei corporale

Apa corporală se repartizează în diferite compartimente, între care există schimburi continue (fig. 375). Dintre acestea amintim **compartimentul extracelular** (20% din greutatea corporală), în care intră **plasma sangvină** (5%) și **apa interstițială** (15%), care cuprinde limfa, apa intercelulară și alte lichide ca cel sinovial, cefalorahidian, umoarea apoasă etc.

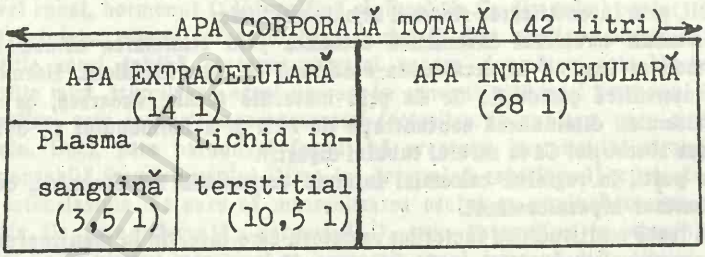


Fig. 376. Repartizarea apei corporale și valorile diferitelor compartimente, la un bărbat adult, la care apa formează 60% din greutatea corporală (Goodman)

Al doilea compartiment mare este cel al **apei intracelulare** (40%), adică apa fixată pe interiorul membranei celulare și proteinele celulare, precum și cea care reprezintă solventul intracelular, fiind sediul tuturor proceselor metabolice.

Echilibrul hidric este asigurat de aportul exogen de apă (cca 2500 ml) și endogen (350 ml/zi) și de **eliminările ei pe diverse căi:** 1) tubul digestiv (50–200 ml); 2) prin evaporarea insensibilă prin piele (perspirație) (350–700 ml); prin transpirație (50–400 ml); 4) prin plămîni (350–400 ml); 5) prin urină (1–1,5 l/zi) (fig. 376). Cifrele indicate reprezintă valori în condiții de activitate

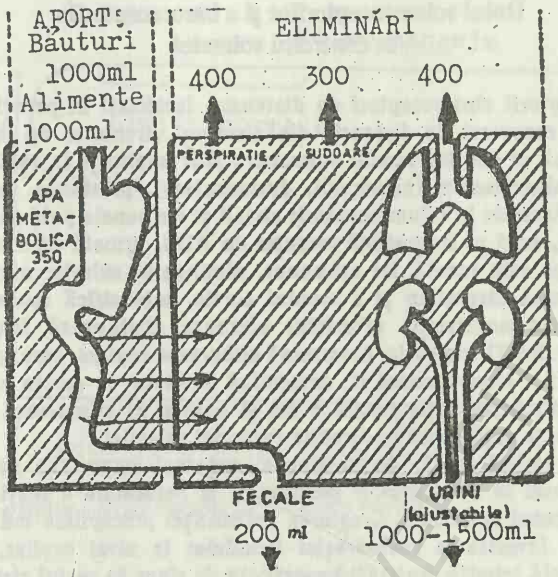


Fig. 377. Echilibrul hidric

moderată şi în zona termică neutră. În condiţii de temperatură înaltă se pot pierde cca 3,5 l apă/oră prin transpiraţie. Efortul fizic intensifică pierderile de apă pe cale respiratorie şi prin piele, datorită creşterii temperaturii corpului.

Deoarece Na^+ şi Cl^- sînt cei mai abundenţi solviţi osmotic activi din LEC, iar concentraţia Cl^-, cum a reieşit în cele expuse mai sus, este controlată secundar de mecanismele care reglează natremia, putem afirma că **concentraţia Na^+ din LEC reprezintă unul din cei mai importanţi factori, care determină volumul LEC.** De asemenea, **factorii care reglează natremia, reprezintă în acelaşi timp şi mecanismele majore, care controlează LEC. Există, totuşi, mecanisme de control a volumului de apă** (creşterea volumului inhibă secreţia de ADH, iar scăderea volumului LEC, intensifică secreţia de ADH), independente într-o oarecare măsură de controlul natremiei.

CONTROLUL VOLUMULUI SANGVIN

Mecanismele de bază, care controlează volumul sangvin, sînt în esenţă aceleaşi care controlează şi presiunea arterială. Rinichiul reprezintă organul dominant implicat în controlul volemiei.

Creşterea volemiei determină: 1) creşterea debitului cardiac şi 2) creşterea presiunii arteriale; 3) efectul asupra rinichiului, determinînd pierderi de lichide corporale, urmate de revenirea volemiei la valori normale. **Scăderea volemiei** determină scăderea debitului cardiac şi a presiunii arteriale, cauzînd diminuarea ratei filtrării glomerulare. Ca urmare, rinichiul intensifică reabsorbţia lichidelor, readuce volumul sangvin la valori apropiate de cele normale.

Rolul volumreceptorilor şi a baroreceptorilor în controlul volemiei

Volumreceptorii sînt receptori de distensie, localizaţi în pereţii atriali. Sînt consideraţi ca receptori de distensie din sistemul circulator de joasă presiune. Receptorii atriali şi cei din venele pulmonare sînt implicaţi în reglarea volemiei.

În cazul hipovolemiei (hemoragii, deshidratare), presiunea sangvină scade, salvele de impulsuri de la volumreceptorii atriali şi din venele pulmonare, transmise prin nervul vag, scad şi **intensifică secreţia de ADH**, urmată de diminuarea pierderilor de apă pe cale renală. De asemenea, diminuarea salvelor nervoase, plecate din zona sinusului carotidian şi a arcului aortic, **intensifică tonusul sistemului simpatic**, ce prin constricţia arteriolei aferente **diminuează filtrarea renală**. Creşterea tonusului SV simpatic determină **eliberarea reninei**, care, prin generarea în cele din urmă a **angiotensinei II**, determină 3 efecte: 1) **creşte presiunea arterială**; 2) **intensifică resorbţia renală a Na şi apei** şi 3) **stimulează centrii setei**. Toate aceste efecte acţionează în direcţia corecţiei volemiei.

Receptorii atriali joacă, de asemenea, cel mai important rol în reglarea reflexă a **presiunii la nivel pre- şi postcapilar** şi determină o susţinută **vasoconstricţie în teritoriul splanhnic**. Creşterea rezistenţei precapilare măreşte volumul plasmatic, prin favorizarea reabsorbţiei lichidelor la nivel capilar, iar vasoconstricţia intestinală trimite cantităţi importante de sînge în restul sistemului circulator. Toate aceste reajustări vasomotorii reflexe prezintă importanţă în menţinerea homeostaziei cardio-vasculare.

Odată cu **creşterea volumului sangvin**, are loc acumularea unei cantităţi mari de sînge în venele mari din zona toracică şi se **măreşte presiunea sangvină intraatrială**. Distensia atriilor **excită volumreceptorii**, iar semnalele plecate de la aceşti receptori şi de la baroreceptori, declanşează răspunsuri ce accelerează revenirea volumului sangvin la normal. În aceste condiţii se produc următoarele acte reflexe: 1) **semnalele nervoase simpatice renale sînt inhibate**, ceea ce determină o uşoară **intensificare a eliminărilor renale**; 2) **secreţia ADH diminuează** intensificînd astfel excreţia renală de apă; 3) datorită diminuării tonusului simpatic are loc **dilataţia arteriolelor**, urmată de creşterea presiunii capilare şi a filtrării la nivel capilar a lichidelor din vasele sangvine în spaţiul interstiţial. În cele din urmă, rinichiul va reuşi să excrete excesul de apă.

Distensia atriilor declanşează **eliberarea peptidului atrial natriuretic**, care acţionînd asupra rinichiului, ADH-ului şi angiotensinei, accentuează diureza. În majoritatea cazurilor, actele declanşate de întinderea atriilor, pot determina **revenirea volumului sangvin la valori normale** într-un interval de cîteva ore. Fig. 377 indică reglarea exactă a volumului sangvin în situaţia ingestiei unor cantităţi mari de lichide, cu excepţia cazurilor cînd ingestia hidrică nu acoperă pierderile inevitabile pe cale tegumentară şi renală.

Controlul volumului de lichid extracelular

Volumul lichidului extracelular (în special, lichidul interstiţial, dar şi lichidul care formează plasma sangvină), este controlat simultan cu volumul sangvin (volemia). Lichidul resorbit la nivelul tubului digestiv sau a rinichiului pătrunde iniţial în sînge, după care este repartizat rapid între spaţiile interstiţiale şi plasma

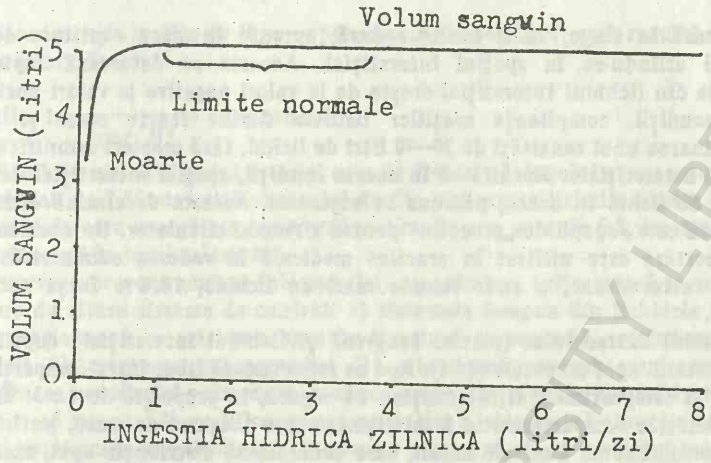


Fig. 378. Efectul variațiilor mari ale ingestiei hidrice asupra volemiei

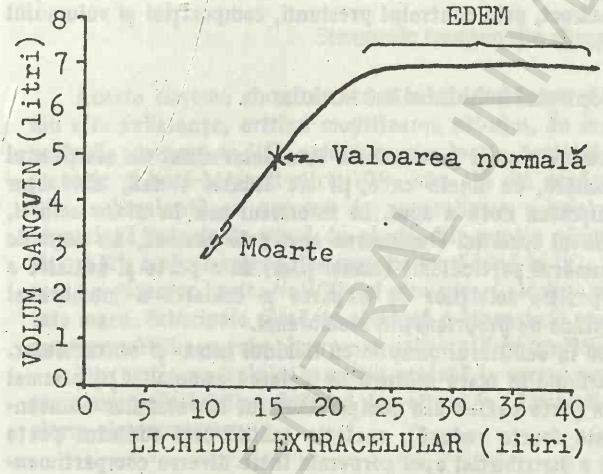


Fig. 379. Relația dintre lichidul interstițial și volumul sangvin

sangvină. Lichidele nu vor rămîne în vasele sangvine, pînă cînd spațiul interstițial nu va fi umplut corespunzător. De aici rezultă că nu se poate controla volumul sangvin, fără a verifica volumul lichidului interstițial. Repartiția lichidului între plasma sangvină și spațiul interstițial, poate suferi mari variații în funcție de caracteristicile fizice ale sistemului circulator și ale spațiilor interstițiale. Relația între volumul lichidului interstițial și volumul sangvin este indicată în fig. 379. Cînd se acumulează o cantitate suplimentară de lichid în spațiul interstițial, din cauza ingestiei hidrice mărite sau diminuării excreției renale, circa 1/3—1/6 din lichidul suplimentar rămîne în plasma sangvină, atunci cînd volumul interstițial este mic, determinînd creșteri mari ale volumului sangvin. În cazul cînd volumul lichidului interstițial crește mult (peste 20—22 litri), cantitatea de lichid suplimen-

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

tar, rămasă în sînge, va fi foarte redusă, aproape întreaga cantitate de lichid adițional aflîndu-se în spațiul interstițial. Aceasta se datorează faptului că presiunea din lichidul interstițial crește de la valori negative la valori pozitive. În aceste condiții, complianța spațiilor tisulare devine foarte mare și permite înmagazinarea unei cantități de 20–40 litri de lichid, fără creșteri semnificative ale presiunii interstițiale. Rezultă că în aceste condiții, spațiul interstițial devine un rezervor de lichid în exces, pătruns în organism. Aceasta determină edeme, dar acționează ca o supapă de „preaplin" pentru sistemul circulator. Un asemenea mod de comportare este utilizat în practica medicală în vederea administrării, prin perfuzii intravenoase, a unor volume mari de lichide, fără a forța activitatea cardiacă.

Lichidul extracelular (plasma sangvină și lichidul interstițial) cuprinde cca 1/3 din totalul apei corporale (14 l). Apa se repartizează liber între compartimentul vascular și compartimentul interstițial, de regulă, în proporție de 1 : 3. În unele stări patologice compartimentul interstițial devine exagerat de mare, putînd apare edeme considerabile. Factorii majori, care controlează distribuția apei, sînt reprezentați de proteinele plasmatice, în special de albumine, și de presiunea intracapilară; permeabilitatea capilară și presiunea coloidosmotică a lichidului interstițial intervin în controlul repartiției apei. Se pare că volumul lichidului interstițial nu este reglat direct, ci indirect, prin controlul presiunii, compoziției și volumului compartimentului vascular.

Controlul lichidului intracelular

Volumul lichidului extracelular și intracelular este determinat de conținutul solviților. Membranele celulare, cu unele excepții ale tubilor renali, sînt ușor permeabile pentru apă. Mișcarea netă a apei, în interiorul sau în afara celulei, este determinată de gradientul osmotic. Deplasarea apei prin osmoză, nu depinde de tipul de solvit, ci de numărul particulelor (osmoliților) de o parte și cealaltă a membranei celulare. Compoziția solviților de o parte și cealaltă a membranei celulare este diferită și depinde de proprietățile membranei.

Plasma sangvină se află în echilibrul osmotic cu lichidul intra- și extracelular. Deoarece ionul de Na contribuie în mare măsură la reglarea osmolalității plasmei și deoarece el este în mare parte exclus din compartimentul intracelular (concentrația lui intracelulară este foarte redusă), variația echilibrului sodiului poate determina modificarea atît a distribuției apei corporale între diverse compartimente, cît și a volumului hidric total. După cum arătam și în introducerea la acest capitol, reglarea homeostaziei volumului sangvin depinde de reglarea ingestiei și excreției ionului de Na și a apei.

3. Reglarea echilibrului acido-bazic

Cînd vorbim de reglarea echilibrului acido-bazic, avem în vedere reglarea concentrației ionilor de hidrogen, care poate varia în diferite condiții între 10^{-14}–10^{0} echivalenți la litru. În lichidele biologice, concentrația H^+ ocupă o poziție medie între aceste valori extreme. Modificări mici ale concentrației H^+ față de normal pot determina modificări mari ale vitezei reacțiilor chimice. Din această cauză reglarea concentrației ionilor de hidrogen reprezintă unul din aspectele cele mai importante ale homeostaziei mediului intern.

Concentrația ionilor de H se exprimă prin simbolul pH, care rezultă din următoarea formulă:

$$pH = \log \frac{1}{\text{conc. } H^+} = -\log \text{conc. } H^+$$

pH-ul normal al sîngelui arterial este de 7,4, iar al sîngelui venos sau lichidului interstițial, de 7,35, datorită excesului de CO_2 din aceste lichide. Limita inferioară a pH-ului, la care un subiect poate trăi mai multe ore, este de 6,8, iar cea superioară se situează în jurul valorii 8.

Pentru a preveni **acidoza** (pH sub 7,4) sau **alcaloza** (pH peste 7,4), organismul dispune de cîteva sisteme de control: 1) **sistemele tampon** din lichidele corporale, care reacționează cu acizi sau baze în fracțiuni de secundă, evitînd modificarea reacției: 2) creșterea concentrației H^+ stimulează centrul respirator și prin modificarea **ventilației pulmonare**, readuce concentrația H^+ la normal într-un interval de 1—15 minute; 3) modificarea concentrației H^+ determină excreția prin **rinichi** a unei urini acide sau alcaline, prin care se ajustează pH-ul mediului intern. Rinichiul, deși constituie unul din cele mai puternice sisteme reglatoare ale pH-ului, necesită un interval de multe minute (pînă la cîteva zile), pentru a readuce pH-ul la normal.

Sistemele tampon din sînge

Aceste sisteme sînt formate dintr-un acid slab și o sare a acidului respectiv, sau alte substanțe, evitînd modificarea pH-ului. **În organism există un pericol de acidoză**, provocat de HCl, acidul acetic, lactic, fosfatul, acidul de sodiu, acizii acetoacetic și beta-hidroxibutiric, CO_2 etc. Un om produce în 24 ore o cantitate de CO_2, echivalentă cu puterea de neutralizare a unui litru de HCl 10N. Fructele reprezintă principala sursă de alcali. Ele conțin săruri de acizi organici slabi de Na^+ și K^+, a căror anioni sînt metabolizați pînă la CO_2, generînd $NaHCO_3$ și $KHCO_3$ care au caracter bazic. $NaHCO_3$ și alte săruri alcaline sînt ingerate uneori în cantitate mare. Principala sursă de alcaloză o reprezintă pierderea acizilor din corp prin vomitarea HCl sau prin hiperpnee, provocată de cantitățile mari de CO_2.

Din cauza pericolului mare de acidoză la care e supus organismul, sistemele de tamponare ale acizilor sînt mai dezvoltate (v. Lucrările laborator). În sînge există cîteva sisteme tampon:

$$\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3}\ ;\ \frac{H_2PO_4^-}{HPO_4^{--}}\ ;\ \frac{\text{Hemoglobină redusă}}{\text{Hemoglobinat de K}}$$ și sistem tampon proteic.

Sistemul tampon bicarbonat. Acidul carbonic este un acid foarte slab din 2 motive: 1) gradul lui de disociere în H^+ și HCO_3^- este slab în comparație cu alți acizi; 2) circa 399 de părți acid carbonic din 400 părți disociază aproape instantaneu în CO_2 și H_2O, obținîndu-se în cele din urmă o concentrație mare de CO_2 solvit și o concentrație redusă de acid.

Dacă în organism ar pătrunde un acid puternic, de exemplu, HCl, ar avea loc următoarea reacție: $HCl + NaHCO_3 \longrightarrow H_2CO_3 + NaCl$. Se observă cum un acid puternic (HCl) a fost transformat într-un acid foarte slab (H_2CO_3), încît pH-ul scade foarte puțin.

Dacă ar pătrunde baze puternice, ar avea loc reacția:

$NaOH + H_2CO_3 \longrightarrow NaHCO_3 + H_2O$. Şi în acest caz, ionii OH^- de la NaOH se combină cu H^+ de la H_2CO_3, dînd naştere unei molecule de apă. Deci, s-a consumat o cantitate echivalentă de H_2CO_3, iar acesta, fiind un acid slab, nu determină o creştere semnificativă a pH-ului.

Rolul bicarbonatului de sodiu poate fi suplinit de oricare alt bicarbonat. La nivelul intracelular, unde Na se găseşte în cantitate redusă, ionii bicarbonaţi provin cu precădere din bicarbonaţi de K şi Mg.

Sistemul tampon fosfat acţionează în aceeaşi manieră ca şi tamponul bicarbonat. Dacă se adaugă un acid puternic, cum este HCl, are loc următoarea reacţie: $HCl + Na_2HPO_4 \longrightarrow NaH_2PO_4 + NaCl$. În acest mod, dintr-un acid puternic (HCl) a rezultat un acid slab (NaH_2PO_4), fapt ce determină o slabă modificare a pH-ului. Dacă s-ar adăuga o bază puternică (NaOH), ar avea loc reacţia: $NaOH + NaH_2PO_4 \longrightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$. Şi în acest caz, o bază puternică a fost transformată într-o bază foarte slabă, (Na_2HPO_4), determinînd o creştere redusă a pH-ului.

Concentraţia sistemului tampon fosfat în lichidele extracelulare este de numai 1/12 din concentraţia sistemului bicarbonat, din care cauză puterea lui totală de tamponare este redusă.

Acest sistem tampon este foarte important la nivelul lichidului din tubii renali şi în lichidele intracelulare, unde concentraţia lui este mai mare decît în lichidele extracelulare.

Sistemul tampon proteic este considerat cel mai puternic sistem tampon din organism. Circa 3/4 din totalul sistemelor tampon (majoritatea revin proteinelor) se află în interiorul celulelor, producînd elemente ce modifică pH-ul. Valoarea normală a pH-ului, la nivel intracelular, oscilează în funcţie de tipul de celule, între 6–7,4.

Proteinele operează în aceeaşi manieră ca şi celelalte sisteme tampon. Ele sînt substanţe amfotere, putîndu-se comporta ca acizi sau baze, în funcţie de pH-ul mediului.

Modul de **intervenţie a hemoglobinei** în menţinerea pH-ului sangvin, a fost expus la transportul CO_2 (fenomenul de membrană a lui Hamburger).

Reglarea pH-ului pe calea respiratorie

Avînd posibilitatea de a elimina excesul de CO_2, plămînul intervine în reglarea pH-ului lichidelor biologice.

CO_2 se formează continuu în corp datorită proceselor metabolice intracelulare. El difuzează în lichidul interstiţial şi apoi în sînge, prin care este transportat la plămîni, de unde va fi eliminat în atmosferă în urma ventilaţiei pulmonare. Datorită capacităţii H^+ de a acţiona direct asupra centrului respirator bulbar, **aparatul respirator acţionează ca un sistem feedback de control a concentraţiei ionilor de H^+.** Scăderea pH-ului de la 7,4 la 6,8, valoarea cea mai acidă posibilă, intensifică ventilaţia pulmonară de 4–5 ori. Ca urmare, are loc eliminarea excesului de CO_2, fapt ce duce la creşterea pH-ului. Creşterea pH-ului scade însă ventilaţia pulmonară la 50–75% faţă de normal, prin deprimarea centrului respirator determină creşterea concentraţiei H^+.

Totuşi, aparatul respirator nu poate readuce concentraţia ionilor de hidrogen la pH 7,4, deoarece prin revenirea pH-ului spre 7,4, dispare stimulul de determinare a modificării ratei respiratorii. Eficacitatea aparatului respirator în reglarea

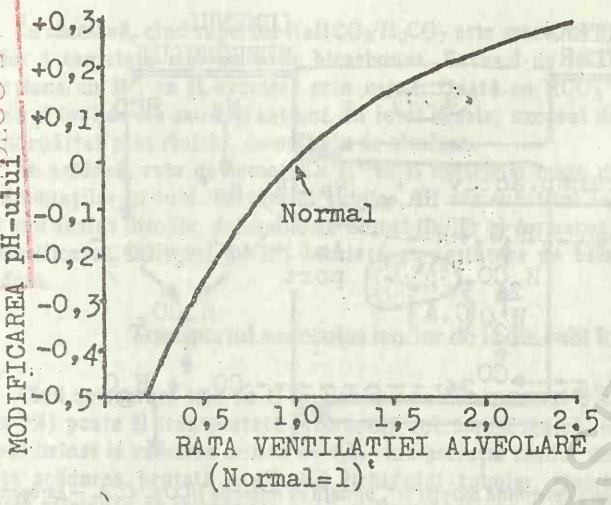


Fig. 380. Modificările aproximative ale pH-ului prin modificarea ratei de ventilație a plămînilor

pH-ului este de cca 50–75%, iar dacă pH-ul va scădea brusc de la 7,4 la 6,8, aparatul respirator va readuce pH-ul numai la valoarea de cca 7,2–7,3 într-un interval de 3–12 minute.

Reglarea pH-ului pe calea respiratorie constituie un sistem tampon fiziologic, avînd aceeași importanță ca și sistemele chimice discutate anterior. Puterea de tamponare a aparatului respirator poate depăși de 2 ori puterea sistemelor chimice. După cum se observă în fig. 380, dublînd frecvența respiratorie, pH-ul crește cu 0,23 (de la 7,4, la 7,63). Dacă frecvența respiratorie se reduce la 1/4, pH-ul poate să scadă de la 7,4 la 6,95. Deoarece ventilația pulmonară poate fi redusă la zero sau crescută de cca 15 ori față de normal, putem înțelege cît de mult se poate modifica pH-ul numai prin modificarea activității aparatului respirator.

Animalele acvatice, care respiră prin branhii, prezintă PCO_2 de peste 10 ori mai mică decît mamiferele terestre. CO_2 are o mai mare solubilitate în apă decît O_2, motiv pentru care diferența dintre CO_2 din sînge și apă este redusă. Din această cauză animalele cu respirație branhială nu-și pot regla pH-ul prin modificarea ventilației. La aceste animale pH-ul este reglat prin ajustarea schimburilor ionice.

Reglarea concentrației ionilor de H pe cale renală

Rinichiul reglează concentrația ionilor de hidrogen mai ales prin modificarea concentrației ionilor bicarbonat din lichidele biologice. Aceasta se realizează printr-o serie de reacții produse la nivelul tubilor renali și anume: secreția H^+, reabsorbția Na, excreția ionilor bicarbonat, secreția amoniacului.

Secreția ionilor de hidrogen. Celulele epiteliale din tubii proximali, segmentul gros al ansei Henle, tubul distal, colector cortical și canalul colector pot secreta ioni de H în lichidul tubular (fig. 381). Secreția H^+ se produce astfel: CO_2, difuzat din lichidul tubular sau cel rezultat din procesele metabolice, se transformă în acid carbonic sub acțiunea carboanhidrazei (C. A.). H_2CO_3 disociază în HCO_3^- și H^+, ultimul fiind secretat în tub printr-un mecanism de **contratransport (antiport)**,

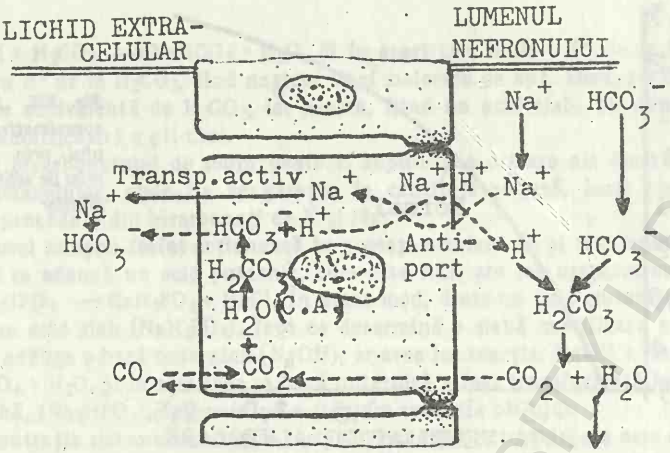


Fig. 381. Reacţiile chimice care determină secreţia H^+, urmată de resorbţia HCO_3. C. A. — carboanhidraza

realizează astfel: Na^+ se combină cu polul luminal al proteinei purtătoare de pe membrana celulei tubulare, iar H^+ se combină cu aceeaşi proteină la polul din interiorul celulei. Cînd Na^+ se deplasează în interiorul celulei, ca urmare a gradientului său de concentraţie, se generează energie folosită la transportul H^+ în direcţie opusă (contratransport), care poate avea loc şi împotriva gradientului de concentraţie a H^+.

Circa 84% din totalul H^+ sînt secretaţi în tubul contort proximal, unde partea luminală a platoului striat al celulelor tubulare conţine cantităţi mari de **carboanhidrază,** care catalizează disocierea H_2CO_3 în HCO_3^- şi H^+, ultimul fiind secretat în lumenul tubului. Procesul de secreţie al H^+ poate continua pînă cînd pH-ul lichidului tubular din tubul colector ajunge la 4,5.

După cum rezultă din fig. 381, pentru fiecare H^+ secretat se resoarbe un ion de Na, care reface $NaHCO_3$ în lichidul extracelular.

Reglarea secreţiei H^+ este determinată de concentraţia CO_2 din LEC. Toţi factorii care intensifică creşterea concentraţiei CO_2, cum ar fi intensificarea proceselor metabolice sau diminuarea ventilaţiei pulmonare, intensifică secreţia H^+ şi invers. În situaţiile concentraţiilor normale a CO_2, se secretă o cantitate de cca 3,5 mM H^+/minut.

Reabsorbţia ionilor de bicarbonat. Ionii HCO_3^- din lichidul tubular trec greu prin membrana celulară, deoarece, pe de o parte, membrana este relativ impermeabilă pentru aceşti ioni, iar pe de altă parte, ionii HCO_3^- prezintă o încărcare electrică, ce respinge pătrunderea lor în celulă. Reabsorbţia are loc sub formă de CO_2 pentru care membrana este foarte permeabilă. Procesul se produce astfel: ionii de H secretaţi se combină în lumenul tubului cu HCO_3^- rezultaţi din disocierea $NaHCO_3$ filtrat şi dau naştere H_2CO_3. Acesta disociază în CO_2 şi apă. CO_2 pătrunde în celulă, dînd naştere la bicarbonat (fig. 382). În condiţii normale, aproape tot bicarbonatul de sodiu filtrat la nivelul glomerulului renal, se resoarbe prin acest mecanism.

În alcaloză, cînd raportul $NaHCO_3/H_2CO_3$ este mare, se va filtra la nivelul rinichilor o cantitate mai mare de bicarbonat. Excesul de HCO_3^-, care nu va putea reacționa cu H^+, va fi excretat prin urină. Odată cu HCO_3^- vor fi eliminați prin urină și ioni de Na sau alți cationi. În felul acesta, excesul de $NaHCO_3$ din LEC, va fi îndepărtat prin rinichi, corectîndu-se alcaloza.

În acidoză, rata de secreție a H^+ va fi mult mai mare decît rata de filtrare a bicarbonaților în tubi. La nivelul tubilor, H^+ vor substitui ionii de Na din bicarbonat sau fosfat disodic, determinînd absorbția lor și formarea $NaHCO_3$ în LEC. Prin intensificarea secreției de H^+, asociată cu resinteza de bicarbonat, se corectează acidoza.

Transportul excesului ionilor de H din tubi în urină

Cînd se secretă ioni de H în lichidul tubular, numai o cantitate foarte redusă (cca 1%) poate fi transportată prin urină sub formă ionică, deoarece ei reduc rapid pH-ul urinei la valoarea critică de 4,5, cînd secreția ionilor de H încetează. Pentru a evita scăderea brutală a pH-ului lichidului tubular, rinichiul posedă 2 sisteme foarte eficiente de tamponare a H^+: **sistemul tampon fosfat și secreția de amoniac.**

Tamponul fosfat este format dintr-un amestec de HPO_4^{--} și $H_2PO_4^-$, care la nivelul lichidului tubular se află în cantitate mare, datorită reabsorbției lor reduse. Deci, deși în sînge puterea de tamponare a sistemului tamponat fosfat e redusă, la nivelul tubilor renali, ei prezintă o mare putere de tamponare.

Fig. 382 indică modul prin care se realizează eliminarea excesului de H^+ în schimbul Na^+, care reface la nivelul LEC $NaHCO_3$.

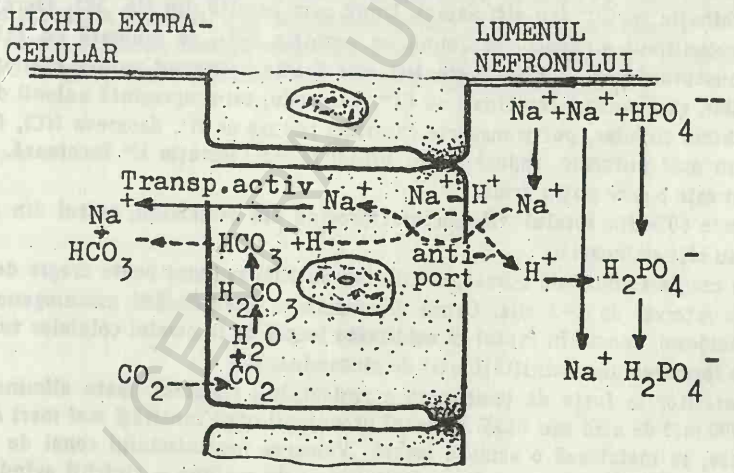


Fig. 382. Reacțiile chimice în care participă H^+, Na și tampon fosfat

În filtratul glomerular, raportul $NaHPO_4/NaH_2PO_4 = 4–5/1$, iar în urină = 1/9. Aceasta rezultă prin substituirea unui atom de Na cu H^+ secretat, care transformă Na_2HPO_2 în NaH_2PO_4. Na^+ reabsorbit prin sistemul antiport, va forma în lichidul interstițial $NaHCO_3$. În acest mod, rinichiul economisește bazele și reduce acidoza (fig. 382).

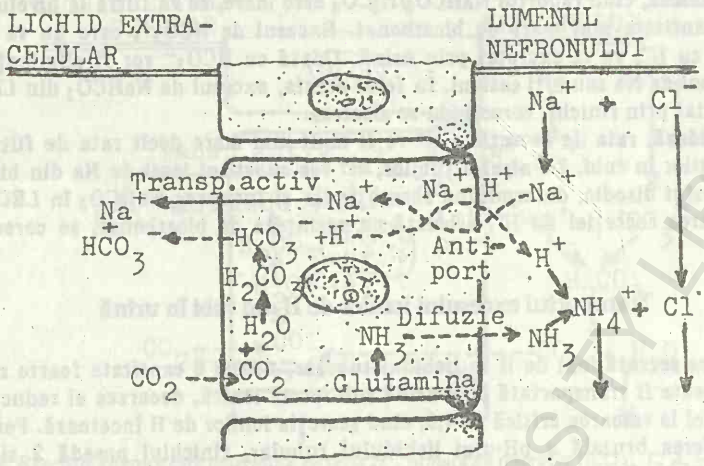


Fig. 383. Secreţia NH_3 şi reacţia lui cu H în lumenul tubului (Guyton)

Alt mecanism, chiar mai important şi mai complex, **de tamponare a H^+,** este reprezentat de NH_3 şi NH_4^+. Toate segmentele tubulare ale nefronului, cu excepţia segmentului subţire al ansei Henle, secretă NH_3. După cum rezultă din fig. 383, în lumenul tubului, NH_3 reacţionează cu H^+, formînd NH_4^+, excretaţi prin urină în combinaţie cu Cl^- sau alţi anioni. După cum rezultă din fig. 383, secreţia H^+, prin mecanismul antiport, împreună cu secreţia NH_3, se soldează cu refacerea bicarbonatului în LEC. Acest mecanism este foarte important pentru economisirea cationilor, care au fost combinaţi cu Cl^-. Clorurile, care reprezintă anionii de bază din lichidul tubular, pot transporta cantităţi reduse de H^+, deoarece HCl, format, fiind un acid puternic, reduce pH-ul urinei la 4,5, secreţia H^+ încetează. NH_4Cl obţinut este o sare puţin acidă.

Peste 60% din totalul NH_3 secretat provine din glutamină; restul din asparagină sau alţi aminoacizi.

În caz de acidoză de durată, cantitatea de NH_3 secretat poate creşte de 10 ori într-un interval de 2–3 zile. Cauza principală a intensificării amoniogenezei, în cazul acidozei, constă în faptul că **aciditatea locală** de la nivelul celulelor tubulare, **induce formarea unor cantităţi mari de glutaminază.**

Referitor la forţa de tamponare a rinichiului, rinichiul poate elimina zilnic circa 500 mM de acid sau bază. În cazul producerii unor cantităţi mai mari de acizi sau baze, se instalează o acidoză severă. Valoarea mecanismului renal de reglare a concentraţiei H^+ reiese nu din rapiditatea sa de acţiune – rinichii avînd nevoie pentru epurare de mai multe ore sau zile, ci din capacitatea lui de a neutraliza pînă la capăt excesul de acizi sau baze din corp.

În procesul de ajustare a concentraţiei H^+ din LEC, rinichii pot excreta o urină, avînd un pH ce oscilează între 4,5–8. Chiar şi atunci cînd pH-ul mediului extracelular este de 7,4, rinichii excretă în fiecare minut o cantitate de acizi. Aceasta deoarece în corp se formează zilnic cu 50–80 µm mai mulţi acizi decît baze şi pH-ul normal al urinei este acid (cca 6).

Acidoza şi alcaloza

Pe calea tubului digestiv se pot pierde cantităţi mari de acizi sau baze. Astfel, în diaree se elimină mari cantităţi de bicarbonaţi, fapt ce poate duce la o acidoză, aceasta fiind fatală în special la sugari.

Voma poate duce la acidoză sau alcaloză, în funcţie de segmentul tubului digestiv din care s-a evacuat conţinutul.

În bolile renale apare acidoza uremică, exprimată prin imposibilitatea rinichiului de a elimina excesul de acizi.

În diabetul zaharat, apare acidoză ca urmare a concentraţiei mari de corpi cetonici, rezultaţi din catabolismul lipidic.

Acidoza respiratorie apare în urma diminuării ventilaţiei pulmonare şi a schimburilor prin bariera alveolo-capilară. Acidoza respiratorie poate fi instalată voluntar, prin oprirea voită a respiraţiei. De asemenea, hiperventilarea voluntară sau determinată de scăderea P_{O_2} din mediul exterior (altitudini mari) poate duce la alcaloză.

Rolul altor organe în menţinerea pH-ului

Ficatul, prin transformarea acidului lactic în glicogen şi neutralizarea prin conjugare a unor acizi rezultaţi din metabolism, joacă un rol important în reglarea echilibrului acido-bazic.

Pielea prin produsul său de excreţie – sudoarea – intervine într-o oarecare măsură în menţinerea pH-ului. În caz de acidoză sau alcaloză se modifică în acelaşi sens şi reacţia sudoarei, prin eliminarea excesului de acizi sau baze.

În cursul acidozei, **reacţia sucului gastric** este mai acidă, fapt ce constituie un mijloc de menţinere a pH-ului mediului intern (Benetato, Oprişiu).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul XXV

Reglarea neuroendocrină a metabolismelor intermediare

1. Reglarea metabolismului glucidic

La om, glucoza constituie unicul monozaharid prezent în cantitate semnificativă în sînge şi lichidul interstiţial (90–95% din totalul glucidelor). Acest fenomen se explică prin două motive: 1) 80–100% din totalul monozaharidelor absorbite la nivelul tubului digestiv se află sub formă de glucoză, iar restul de aproximativ 20% sînt reprezentate de fructoză sau galactoză; 2) pătrunzînd în celule, fructoza şi galactoza se transformă în glucoză într-un interval de maxim 1 oră de la absorbţia intestinală.

Din totalul de 50–55 g glucoză (evaluată la un om de 70 kg), 5 g se află în compartimentul vascular, 15 g în compartimentul interstiţial şi 35 g în compartimentul intracelular (fig. 384). Cei 20 g glucoză din LEC ar putea asigura necesarul energetic pentru cca 1 oră.

Glicemia, produsă de concentraţia glucozei libere în sîngele integral, prezintă o remarcabilă stabilitate, cu toate că atît aportul de glucide, cît şi consumul ei la nivel celular, suferă mari fluctuaţii. La adultul normal glicemia de dinainte de masă este cuprinsă între 0,85–1,1 g/litru în sîngele venos; în sîngele arterial valorile sînt cu 15–30 mg/dl mai mari. Valorile extreme ale normalului sînt cuprinse între 0,7–1,2 g/l, respectiv 70–120 mg/dl. La femei, în perioada premenopauzei, glicemia pe nemîncate poate ajunge la valori de 40 mg/dl. Cauza acestei scăderi nu e cunoscută, dar scăderi de aceeaşi amploare se pot observa şi la copii prepuberali după inaniţie. Scăderea minimală a glicemiei este denumită **hipoglicemie**, iar creşterea ei maximală – **hiperglicemie**.

Păstrarea limitelor normale ale glicemiei, rezultă dintr-un echilibru între 2 evenimente fiziologice opuse: 1) aportul de glucoză exo- şi endogenă şi 2) utilizarea şi depozitarea ei sub formă de rezervă.

Aportul glucozei în sînge este realizat pe 2 căi: 1) **exogenă**, de origine alimentară în cantitate de 400–500 g/24 de ore pentru o alimentaţie echilibrată şi 2) **endogenă**, furnizat de rezervele hepatice de glicogen în cantitate de cca 100 g (5–6%), a cărei debit ar fi de cca 3 mg/Kg/minut.

Utilizarea glucozei are loc la nivel celular prin degradarea ei anaerob şi aerob; stocarea sub forma de glicogen hepatic (100 g) şi muscular (200–400 g, respectiv 1–3% din greutatea muşchiului), sau prin transformarea glucozei în lipide prin intermediul acetil-CoA.

Menţinerea normoglicemiei are loc prin intervenţia factorilor hipo- şi respectiv hiperglicemianţi.

Factorii hipoglicemianţi sînt numeroşi din care citãm: 1) glucoz-uria; 2) stocajul lacunar al glucozei, mijlocul cel mai important şi mai rapid de care dispune organismul împotriva hiperglicemiei; 3) stocarea glucozei sub formă de glicogen hepatic sau muscular; 4) metabolizarea glucozei în ţesuturi; 5) acţiunea insulinei; 6) antiinsulinaza; 7) acţiunea parasimpaticului; 8) activitatea subcorticală a SNC.

Factorii hiperglicemianţi, care acţionează permanent şi asociat, din care citãm: 1) foamea; 2) funcţia glicogenolitică a ficatului; 3) neoglucogeneza; 4) acţiunea

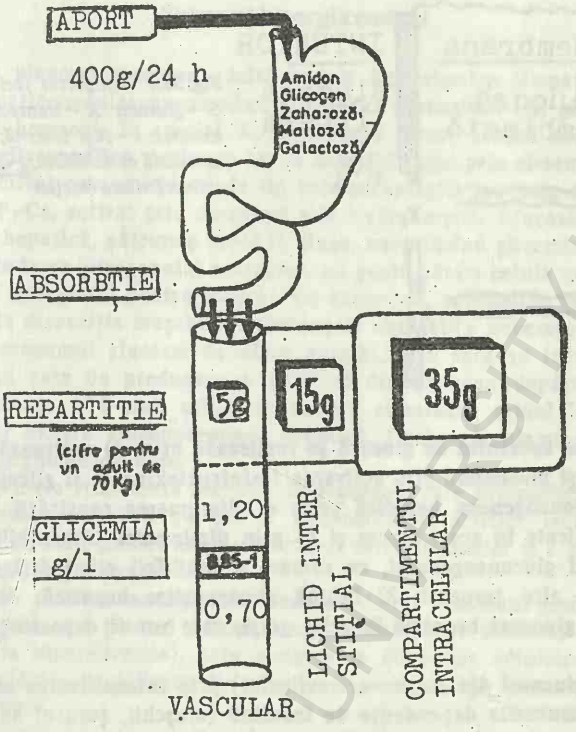


Fig. 384. Repartiția glucozei în organismul unui adult de circa 70 kg

hipofizei prin hormonii antagoniști insulinei; 5) insulinaza; 6) SN simpatic; 7) deshidratarea și absorbția intestinală după un prînz bogat în glucide.

Modul cum intervine hipotalamusul prin cele 3 căi majore: calea hipotalamo-simpatică hiperglicemiantă; calea hipotalamo-hipofizară hiperglicemiantă și calea hipotalamo-parasimpatică hipoglicemiantă au fost expuse la fiziologia hipotalamusului (pp 270). Aici vom prezenta unele efecte hormonale, cît și ale factorilor fizico-chimici asupra metabolismului glucidic.

Dintre **factorii fizico-chimici** amintim acțiunea reglatoare a însuși nivelului glicemiei, prin **schimbul osmotic** al glucozei între diverse compartimente ale mediului intern, și prin intervenția **rinichiului prin transportul maxim** al acestuia asupra glucozei. În felul acesta se creează un sistem eficace de autoreglare.

În cazul **componentelor endocrine,** ajustarea rapidă (de la un minut la altul) și precisă a glicemiei se realizează prin participarea a 2 sisteme cu acțiune antagonică: 1) **sistemul hipoglicemiant insulinodependent** și 2) un **sistem hiperglicemiant,** dependent de un complex plurihormonal, rezultat al secreției hipofizei, suprarenalelor, tiroidei și celulelor alfa pancreatice (glucagonul).

Sistemul hipoglicemiant. Acțiunea hipoglicemiantă a insulinei rezultă din 2 mecanisme: unul privind diminuarea aportului de glucoză spre sînge și altul legat de intensificarea captării glucozei din sînge de țesuturile insulinodependente.

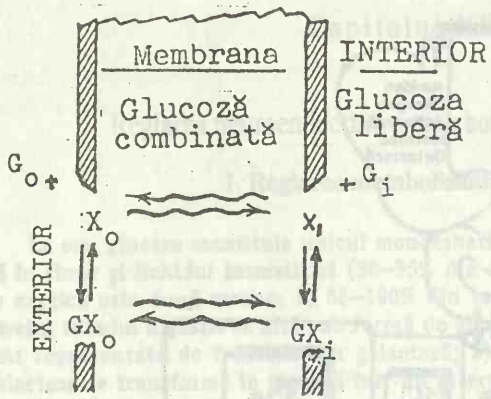


Fig. 385. Transportul facilitat al glucozei: G – glucoza; X – transportor liber, o – exterior; i – faţa internă; ⇌ -reacţia apropiată de echilibru; ↗ procesul ce limitează viteza reacţiei

Diminuarea aportului de glucoză se realizează prin: 1) **activează glicogenogeneza hepatică şi musculară** prin activarea fosfofructokinazei şi glicogensintetazei; 2) **inhibă gluconeogeneza hepatică** prin: a) diminuarea cantităţii şi activităţii enzimelor implicate în acest proces şi b) prin diminuarea disponibilităţii precursorilor necesari gluconeogenezei, ca urmare a inhibării eliminării aminoacizilor din muşchi şi alte ţesuturi; 3) **inhibă glicogenoliza hepatică:** 4) accelerează **transformarea glucozei hepatice în acizi graşi,** care vor fi depozitaţi în ţesuturi adipoase.

Captarea glucozei din sînge s-ar realiza: 1) prin **intensificarea captării glucozei** de către **ţesuturile dependente de insulină** (muşchii, ţesutul adipos, ficatul, leucocitele, pielea, cristalinul, hipofiza, nervii periferici şi aorta). Creierul, gonadele şi hematiile se pare că nu sînt insulino-dependente. Glucoza nu poate pătrunde simplu în interiorul celulelor, ci prin intermediul unor **proteine transportoare.** După activarea proteinei transportoare de către insulină, glucoza se combină cu transportorul şi difuzează împreună în interiorul celulei, fiind apoi eliberată în celulă, iar transportul îşi reia activitatea la exteriorul membranei, transportînd noi cantităţi de glucoză (fig. 385). Acest proces se numeşte **difuzie facilitată** şi se produce în ambele direcţii. Transportul glucozei constituie o etapă majoră a vitezei de consum, încît controlul exercitat la acest nivel, deseori reglează întregul ciclu de degradare a glucozei.

2) **Creşterea utilizării glucozei** la nivelul celular, sub acţiunea insulinei, s-ar realiza prin inducerea sintezei enzimelor glicolitice de bază intensificînd **glicoliza,** iar pe de altă parte, **favorizează sinteza de glicogen** din glucoză, prin activarea glicogensintetazei. De asemenea, insulina **intensifică transformarea glucozei în lipide** la nivelul ţesutului adipos. În absenţa insulinei, glicemia poate atinge valori de 300–1200 mg/dl, determinînd **diabetul zaharat.**

Ficatul este mult mai sensibil la insulină decît muşchii sau **ţesutul.** De exemplu, pentru a diminua aportul de glucoză în sînge se cere o cantitate mult mai mică de insulină, decît necesarul intensificării consumului de glucoză în muşchi.

Sistemul hiperglicemiant

Scăderea glucozei sangvine excită zonele hipotalamice simpatice, care prin sistemul simpatic-medulosuprarenalian eliberează **adrenalină (A) şi noradrenalină (NA)**. Aceşti hormoni, în special A, acţionează direct asupra celulei hepatice, determinînd **glicogenoliza**. Acţiunea lor se exercită rapid **prin sistemul adenilatciclază-AMP$_c$**, activat prin receptorii de tip beta-adrenergici sau **prin sistemul diacilglicerolului-IP$_3$-Ca**, activat prin receptori alfa 1-adrenergici. Glucoza, apărută prin glicogenoliza hepatică, pătrunde rapid în sînge, normalizînd glicemia. Glucoza care apare prin scindarea glicogenului muscular, nu poate părăsi celula musculară, ci va servi ca sursă energetică pentru muşchi. De asemenea, **adrenalina favorizează lipoliza**, punînd la dispoziţia muşchilor substanţele energetice necesare, diminuînd în felul acesta consumul glucozei de către muşchi, prin care se intensifică hiperglicemia. Cînd rata de producere a glucozei din glicogen depăşeşte necesarul pentru producerea ATP-ului, **celula musculară eliberează acidul lactic**, calificat drept substrat pentru **gluconeogeneză** hepatică. Deci, **catecolaminele intensifică lactacidemia şi gluconeogeneza.**

Catecolaminele stimulează secreţia de **glucagon**, care **intensifică glicogenoliza şi neoglucogeneza hepatică** pe seama aminoacizilor, acizilor lactic şi piruvic. Cortizolul are un rol permisiv asupra efectului catecolaminelor şi a glucagonului în glicogenoliză şi neoglucogeneză.

Glucagonul şi catecolaminele nu afectează direct consumul glucozei din sînge de către muşchi sau ţesutul adipos, dar, indirect, pot diminua acest consum (contribuind la hiperglicemie), prin punerea la dispoziţia celulelor musculare a glucozei şi lipidelor, mobilizate din glicogenul muscular şi, respectiv, a lipidelor din ţesutul adipos.

Ca şi glucagonul, **glucocorticoizii intensifică**, după o perioadă latentă mai mare, **gluconeogeneza**, prin **transformarea aminoacizilor în glucoză**. Aminoacizii rezultă din efectul catabolic al glucocorticoizilor asupra metabolismului proteic, care în acelaşi timp împiedică transportul lor transmembranar şi încorporarea lor în proteine tisulare. Glucocorticoizii **intensifică activitatea enzimelor implicate în gluconeogeneză, glicogenogeneză şi transaminare.** Deci, **glucocorticoizii intensifică sinteza de glicogen muscular şi hepatic.**

Glucocorticoizii **inhibă transportul glucozei** prin membrane şi **catabolismul glucozei** la nivelul miocitelor.

În hiperfuncţia corticosuprarenalei poate apare diabet steroid, iar în insuficienţa suprarenalei (boala Addison) există tendinţă la hipoglicemie. La om, rata de formare a glucozei prin gluconeogeneză poate varia între 0–300 g/24 ore, iar necesarul minim de glucoză este de cca 150–200 g/24 ore. Enzime capabile de a induce neoglucogeneză există numai la nivelul ficatului şi rinichilor.

Hormonii tiroidieni (T_3) **intensifică gluconeogeneza** pe seama proteinelor tisulare şi a lipidelor; glicerolul din lipide va fi transformat în glucoză. T_3 **stimulează**, de asemenea, **consumul glucozei** la nivelul celulelor prin activarea majorităţii sistemelor enzimatice. La nivelul ficatului, **intensifică glicogenoliza**, iar la nivelul muscular, poate determina glicogenogeneză sau glicogenoliză, în funcţie de doză. (Dozele mari scad concentraţia glicogenului).

Hormonii tiroidieni intensifică sensibilitatea ţesuturilor la acţiunea insulinei şi a hormonilor hiperglicemianţi.

Somatotropina, administrată cronic, determină după o latență mare **hiperglicemie**. Ea **inhibă transportul** transmembranar al glucozei în mușchi, **intensifică glicogenoliza hepatică** și **diminuează consumul glucozei** la nivelul mușchilor. La nivelul mușchilor, **intensifică sinteza de glicogen muscular**, acțiune asemănătoare cu a cortizolului.

Efectul hiperglicemiant al glucagonului, A, NA, cortizolului, STH **este mult mai mare atunci cînd acționează împreună**, decît suma efectelor rezultate din acțiunea separată a fiecărui hormon în parte.

În afara hormonilor indicați să afecteze metabolismul glucidic, există o serie de alți hormoni (gastrointestinali, peptide din SNC) care pot afecta direct sau indirect, prin controlul secreției hormonilor indicați mai sus, metabolismul glucidic (v. Rolul hipotalamusului în reglarea metabolismelor și reglarea secreției diferiților hormoni).

Hiperglicemia este dăunătoare organismului din mai multe cauze: 1) contribuie în mare măsură la creșterea presiunii osmotice din LEC; creșterea concentrației glucozei, poate determina deshidratarea celulelor; 2) creșterea glicemiei peste 180 mg% determină glicozurie; 3) glicozurile determină o diureză osmotică, care duce la pierderea apei corporale. Unele efecte ale hormonilor sînt indicate în tabelele de mai jos.

Tabelul 3. Reglarea hormonală a metabolismului muscular

Hormonul	Captarea glucozei	Fosforilarea glucozei	Glicoliza	Rezervele de glicogen
Insulina	↑ (D)	↑ (I)	↑ (I)	↑ (D)
Adrenalina, NA	↓ [a](I)	↓ [a](I)	↑	↓ (D)
STH	↓ (D, I)	↓ (I)	↓ (I)	↑ (I)
Cortizolul	↓ (D, I)	↓ (I)	↓ (I)	↑ (I)
T_3	↑	↑	↑	↑ sau ↓ [b]

D — direct; I — indirect prin ciclul glucozei — acizi grași

a — efectul imediat se datorează glicogenolizei; efectul tardiv se datorează ciclului glucozei — acizilor grași

b — depinde de doză; creșterea consumului de O_2 poate scădea rezervele de glicogen

Tabelul 4. Reglarea hormonală a metabolismului hepatic

Hormonul	Ieșirea glucozei	Sinteza (S) sau liza (L) glicogenului	Gluconeogeneza	Cetogeneza	Lipogeneza
Insulina	↓ (D)	S	↓ (D)	↓ (I, D)	↑ (D)
Glucagonul	↑ (D)	L	↑ (D)	↑ (D)	↓ (D)

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul 4. Continuare

Hormonul	Ieşirea glucozei	Sinteza (S) sau liza (L) glicogenului	Gluconeo-geneza	Ceto-geneza	Lipo-geneza
Adrenalina şi NA	↑ (D)	L	↑ (D)	↑ (I, D)	↓ (D)
STH	↑ (I)		↑ (I)	↑ (I)	↓ (I)
Cortizolul	↑ (I, D)	S	↑ (I, D)	↑ (I)	↓ (I)
T_3	↑ (I)	L	↑ (I)	↑	↑ (D?)

(După Goodman)

2. Reglarea metabolismului lipidic

În organism lipidele ocupă 3 sectoare: 1) lipide circulante; 2) lipide de rezervă; 3) lipide de constituţie.

Aproape toate lipidele alimentare pătrund în organism prin intestinul subţire sub formă de chilomicroni. Chilomicronii sînt hidrolizaţi sub acţiunea lipoprotein-lipazei, enzimă prezentă în cantitate mare în endoteliul capilarelor hepatice şi ale ţesutului adipos, sub acţiunea căreia trigliceridele, din compoziţia chilomicronilor, sînt hidrolizate în acizi graşi liberi (AGN) şi glicerol. Atît AGN, cît şi glicerolul pot pătrunde în celula adipoasă sau alte ţesuturi în vederea utilizării lor. O metabolizare intensă a lor prin ciclul Krebs are loc în miocard, dar şi alte ţesuturi, inclusiv unele zone din SNC, le pot cataboliza pînă la CO_2 şi apă. Deci, o sursă de AGN o reprezintă chilomicronii scindaţi sub acţiunea lipoprotein lipazei.

Pătrunzînd în celula adipoasă, AGN sînt transformaţi în cele din urmă în trigliceride, care se depun sub formă de picături de grăsime în adipocit (fig. 386).

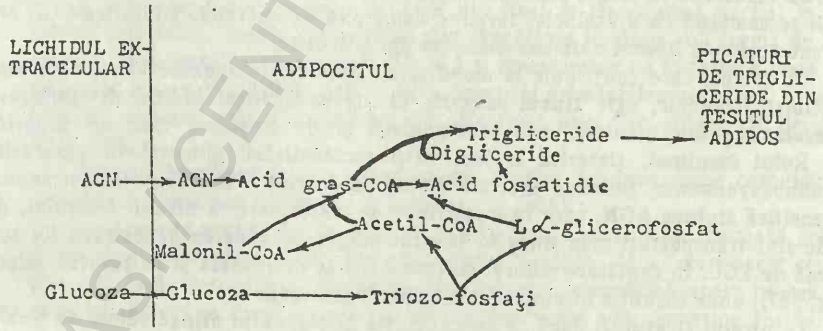


Fig. 386. Lipogeneza în ţesutul adipos

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

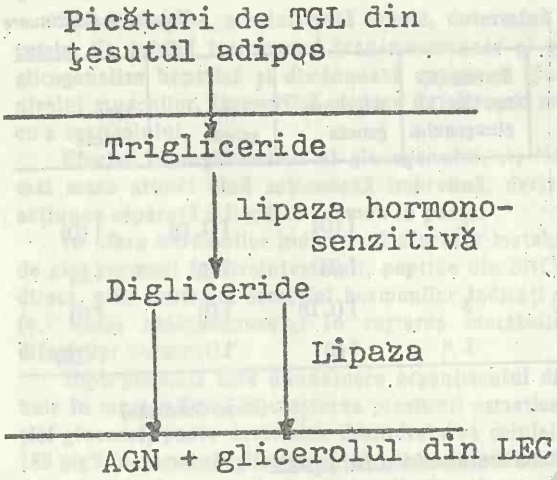


Fig. 387. Lipoliza în țesutul adipos

Subliniem că pentru a se produce această reacție, este necesară glucoza. În lipsa glucozei intracelulare, ca în hipoinsulinemie, lipogeneza este diminuată. După cum rezultă din fig. 386, glucoza nu numai că ajută la depozitarea AGN sub formă de trigliceride (TGL), ci poate servi ca materie primă pentru sinteza de novo a TGL. Un aport alimentar crescut în glucide și lipide, în prezența hiperinsulinemiei, va intensifica lipogeneza, putînd determina instalarea obezității.

La instalarea obezității, un rol important îl au condițiile alimentare din prima perioadă a copilăriei. Supraalimentarea în primii ani de viață determină creșterea numărului de adipocite. În acest caz semnalul **liponeurostatic** al reglării de lungă durată a ingestiei de alimente poate fi normal, deoarece mărimea picăturilor de grăsime din fiecare celulă adipoasă nu va depăși normalul, dar gradul obezității generale se va menține ridicat, datorită hiperfagiei și a numărului crescut de celule adipoase (adipocite).

Lipoliza. Marea majoritate a rezervelor energetice din organism se află sub formă de TGL din țesutul adipos. Aceste depozite energetice pot acoperi nevoile energetice timp de 1–2 luni fără un aport alimentar. Un om de 70 de kg. care conține cca 12 kg de lipide, își asigură nevoile energetice pentru 40 zile. Modul de mobilizare al TGL este indicat în fig. 387. AGN și glicerolul rezultați din hidroliza TGL difuzează în sînge, prin care sînt transportați în diverse țesuturi. În sînge, AGN se combină cu proteinele, formînd complexe lipoproteice. Hidroliza TGL are loc sub acțiunea **lipazei hormono-senzitive** din adipocite.

Un factor, care contribuie la mobilizarea lipidelor (adipokineza), și care este controlat fiziologic, este **fluxul sangvin.** Creșterea lipolizei indusă de glucagon, catecolamine sau inaniție, este acompaniată și de creșterea fluxului sangvin.

Rolul insulinei. Datorită intensificării metabolizării glucozei în țesuturile insulinodependente, insulina exercită un **rol de cruțare** a lipidelor. De asemenea, **intensifică sinteza AGN,** care în majoritate, se desfășoară la nivelul ficatului, de unde sînt transportați prin sînge în țesutul adipos, în vederea depozitării lor sub formă de TGL. În cantitate redusă, sinteza AGN se desfășoară și în țesutul adipos (fig. 387), unde insulina intensifică transportul glucozei.

La nivelul ficatului, după ce concentrația glicogenului atinge valori de 5–6%, are loc inhibarea glicogenogenezei prin glicogenul produs. În acest caz, toată glucoza suplimentară devine disponibilă pentru sinteza acizilor grași. Glucoza, după scindare în acid piruvic, va da naștere acetil-CoA, ce servește ca substrat pentru sinteza acizilor grași (fig. 387). Acizii grași vor fi transportați în țesutul adipos, unde are loc depunerea lor sub formă de TGL.

La nivelul ficatului sînt utilizaţi cantităţi mari de AGN în vederea sintezei TGL. Majoritatea TGL de origine hepatică sînt eliberaţi în sînge sub formă de **lipoproteine cu densitate foarte scăzută** (VLDL-very low density lipoproteins), care conţin 8% proteine, 4% colesterol liber, 16% esteri de colesterol, 55% TGL şi 17% fosfolipide. **Insulina activează lipoproteinlipaza din capilarele ţesutului adipos,** enzimă care scindează TGL din nou în AGN, care vor fi absorbiţi de adipocite, în vederea convertirii lor în TGL depuse sub formă de rezerve.

La nivelul ţesutului adipos, insulina manifestă efecte similare celor petrecute la nivelul ficatului. Totuşi, cantitatea de glucoză, care pătrunde în ţesutul adipos, este de 10 ori mai mică decît cea din ficat, de unde rezultă că în ţesutul adipos se sintetizează o cantitate mult mai redusă de AGN. **Insulina** manifestă însă alte 2 efecte, necesare depozitării AGN în ţesutul adipos: 1) **inhibă lipaza hormonosenzitivă,** prin care diminuează eliberarea AGN în sînge şi 2) **intensifică transportul glucozei în ţesutul adipos** în aceeaşi manieră ca şi în celula musculară. O parte din glucoză va servi la formarea acetil-CoA, efect observat şi la nivelul ficatului, iar o altă parte din glucoză generează L$\mathcal{L}$ – glicerofosfat, din care se formează glicerolul necesar TGL-ului. **În lipsa insulinei, lipogeneza** din glucoză în ţesutul adipos **este aproape blocată.**

În lipsa insulinei toate reacţiile care au condus la lipogeneză sînt inversate. **Lipaza hormonosenzitivă din adipocite** este intens **activată.** Aceasta determină liza TGL, sursă a AGN şi glicerolul, care pătrund în sînge. Ca urmare, concentraţia AGN din sînge creşte foarte mult. AGN vor fi utilizaţi ca sursă energetică în special de miocard, dar şi de restul celulelor, inclusiv a celor nervoase.

La nivelul ficatului, lipsa insulinei intensifică depozitarea TGL în celula hepatică. Cauza pare a fi următoarea: excesul de acizi graşi neesterificaţi din sînge determină difuzia lor în hepatocit. De asemenea, hepatocitul, spre deosebire de adipocit, posedă echipamentul enzimatic necesar transformării glicerolului în $\mathcal{L}$-glicerofosfat, care accelerează combinarea acizilor graşi, formînd TGL. Deci, în lipsa insulinei, AGN şi glicerolul, apăruţi prin liza TGL, sînt captaţi de ficat, unde se transformă în TGL ce vor fi depozitaţi cu precădere în ficat, putînd ocupa 30% din greutatea lui.

În lipsa insulinei, excesul de AGN din ficat se transformă parţial în fosfolipide şi colesterol. Aceste 2 substanţe sînt descărcate în sînge sub formă de **lipoproteine cu densitate foarte scăzută** (VLDL) şi **lipoproteine cu densitate mare** (HDL). Raportul dintre VLDL/HDL stă la baza apariţiei **arteriosclerozei.** Deci, arterioscleroza nu depinde atît de cantitate de colesterol liber din sînge, cît de raportul VLD/HDL.

Efectul insulinei asupra cetogenezei. Ficatul produce corpi cetonici: acidul acetoacetic, beta-hidroxibutiric şi acetona (fig. 388).

Cetogeneza are loc ori de cîte ori cantitatea de acetil-CoA, formată prin beta-oxidarea acizilor graşi, depăşeşte capacitatea ficatului de a folosi acest compus în alte căi decît cetogeneză. **Scăderea insulinemiei intensifică** acest proces. Corpii cetonici servesc ca sursă energetică pentru ţesuturile extrahepatice, inclusiv unele zone nervoase. Totuşi, producerea excesivă de corpi cetonici, ca în diabetul zaharat, pot cauza o acidoză severă urmată de comă diabetică. Cetogeneza este intensificată şi de creşterea concentraţiei glucagonului, dietă bogată în lipide, inaniţie, gestaţie, lactaţie, exerciţii intense, febră, hipertiroidism, hipercorticism, hipersecreţie de STH ca urmare a accentuării lipolizei.

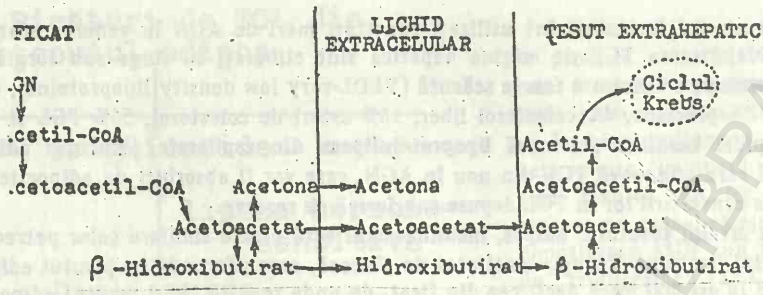


Fig. 388. Cetogeneza şi cetoliza la mamifere (Masoro)

Efectul excesului AGN plasmatici asupra utilizării glucozei

Excesul de AGN diminuează metabolizarea glucozei la nivel celular, energia necesară celulelor fiind furnizată de metabolizarea lipidelor. Deoarece glucoza nu poate fi metabolizată de celule, pătrunderea ei în celulă este îngreuiată. Interacţiunea dintre metabolismul glucozei şi al acizilor graşi, se numeşte **ciclul glucoza-acidul gras. Din cauza acestui ciclu, efectul lipsei insulinei** asupra diminuării captării şi a utilizării glucozei la nivelul celular **se dublează. Rolul STH-ului şi a glucocorticoizilor în conservarea glucozei din sînge** (deci, hiperglicemie) **şi a glicogenului muscular, depinde de ciclul glucoza-acidul gras.**

Lipoliza

Viteza de mobilizare a lipidelor variază în diferite condiţii fiziologice şi patologice. **Catecolaminele** (adrenalina (A) şi noradrenalina (NA), acţionînd prin intermediul receptorilor beta$_1$-adrenergici, **intensifică lipoliza ca urmare a activării lipazei hormonosenzitive** din adipocite (fig. 388). Activarea lipazei are loc în urma fosforilării formei inactive a lipazei, reacţie catalizată de **proteinkinaza A,** dependentă de AMP_c.

Pentru ca A şi NA să poată exercita efect adipokinetic (lipolitic), este necesară prezenţa **hormonilor tiroidieni** (T_3) **şi a glucocorticoizilor,** care **au un rol permisiv.**

Eliberarea intensă a AGN, în situaţii de stres, se realizează din cauza excitării **SN simpatic,** care prin intermediul beta-receptorilor adrenergici intensifică formarea AMP_c, şi prin mecanismul indicat în fig. 389 intensifică lipoliza. **Ţesutul adipos brun,** care are un rol deosebit în termogeneză (v. Termoreglarea), prezintă o inervaţie simpatică mult mai abundentă.

STH-ul, glucocorticoizii şi hormonii tiroidieni (T_3) **intensifică activitatea lipazei hormonosenzitive.** Acest efect se produce după o latenţă mare, timp în care are loc sinteza unor noi proteine. Astfel, **STH-ul** intensifică sinteza unei componente proteice, ce intervine în sistemul enzimei adenilatciclazei, deci, **intervine în geneza AMP_c,** iar **cortizolul** produce o proteină, care **intensifică efectul AMP_c.**

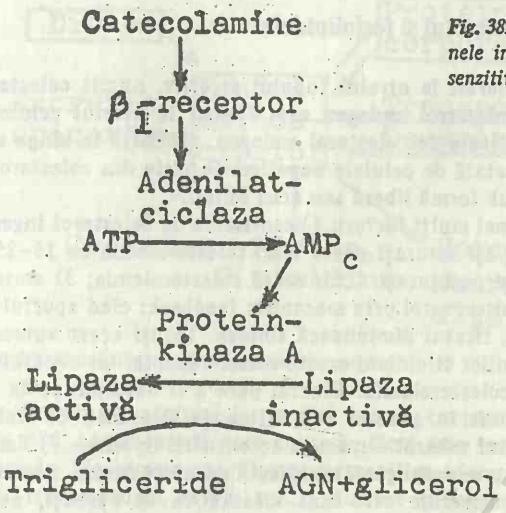


Fig. 389. Mecanismul prin care catecolaminele intensifică activitatea lipazei hormonosenzitive din adipocite

STH-ul şi cortizolul, pe de o parte, măresc concentraţia de AGN, care vor fi utilizaţi ca sursă energetică, iar pe de altă parte, **inhibă esterificarea lor** (tabelul 5).

Din contra, **prostaglandinele E,** ca şi insulina, **inhibă activitatea lipazei** hormonosenzitive prin diminuarea formării AMP_c.

Tabelul 5. Efectele hormonilor asupra metabolismului adipocitelor

Hormonul	Captarea glucozei	Lipoliza	Reesterificarea	Efect rapid (R) sau lent (L)
Insulina	↑	↓	↑	R
Adrenalina şi noradrenalina	↑	↑↑	↑	R
STH	↓	↑	↓	L
Cortizolul	↓	$\uparrow_a$	↓	L
T_3	↑	$\uparrow_a$	↑	L

a – efect permisiv (Din Goodman)

Glucagonul exercită efect adipokinetic tot prin intermediul AMP_c.

ACTH-ul, TSH-ul, LH, serotonina şi vasopresina intensifică lipoliza prin intermediul AMP_c, dar rolul fiziologic al acestor hormoni, în reglarea lipolizei, este incomplet cunoscut.

BCU "I. CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Colesterolul şi fosfolipidele

În afară de colesterolul absorbit la nivelul tubului digestiv, numit **colesterol exogen**, o mare cantitate de **colesterol endogen** este format la nivelul celulelor corporale. Aproape întreaga cantitate de colesterol endogen, prezentă în sînge sub formă de lipoproteine, este secretată de celulele hepatice. O parte din colesterolul hepatic este secretat prin bilă sub formă liberă sau acizi biliari.

Colesterolemia depinde de mai mulţi factori: 1) cantitatea de colesterol ingerat zilnic; 2) dieta bogată în acizi graşi saturaţi poate mări colesterolemia cu 15–25%; de regulă, ingestia acizilor graşi nesaturaţi diminuează colesterolemia; 3) sinteza de colesterol este supusă unui autocontrol prin mecanism feedback: cînd aportul de colesterol prin dietă este mărit, ficatul diminuează sinteza. Totuşi acest autocontrol este limitat; 4) lipsa hormonilor tiroidieni creşte colesterolemia, iar excesul de hormoni tiroidieni diminuează colesterolemia. Efectul pare a fi determinat de intensificarea metabolismului lipidic în general sub influenţa tiroxinei. 5) **Colesterolemia este crescută în diabetul zaharat** din cauza accentuării lipolizei. 6) **Estrogenii scad colesterolemia**, în timp ce **androgenii manifestă un efect invers.** Femeile, la care incidenţa infarctului miocardic este mai scăzută ca la bărbaţi, au o cantitate mai mare de lipoproteine cu densitate mare (HDL). Un nivel crescut de HDL se află şi la sportivi sau la subiecţii care consumă o dată sau de două ori pe zi băuturi alcoolice. Fumătorii sau persoanele obeze, precum şi cei care duc o viaţă sedentară, prezintă un nivel de HDL scăzut. Sportul şi consumul redus de alcool diminuează frecvenţa infarctului miocardic, în timp ce fumatul, obezitatea şi viaţa sedentară măresc riscul arteriosclerozei şi a incidenţei infarctului miocardic.

Subiecţii, a căror plasmă conţine **cantităţi mari de lipoproteine cu densitate intermediară** (IDL) şi **resturi de chilomicroni**, sînt **predispuşi la arterioscleroză**; chilomicronii şi lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL) nu predispun la arterioscleroză.

Circa 80% din colesterol este transformat în **acid colic**, care participă la formarea sărurilor biliare. O cantitate redusă de colesterol este folosită în **hormonogeneză** (corticosuprarenaliană, ovariană sau testiculară). Cantităţi mari sînt precipitate în piele, care alături de alte lipide, **diminuează permeabilitatea pielii** la substanţe hidrosolubile şi la evaporarea apei prin piele.

Fosfolipidele sînt produse în toate celulele corpului, dar cca 90% din totalul fosfolipidelor circulante sînt produse în ficat. Rata de formare a fosfolipidelor este controlată într-o oarecare măsură de aceeaşi factori, ce controlează metabolismul lipidic în general.

Fosfolipidele intră în constituţia tromboplastinei; în componenţa tecii de mielină; servesc ca donatori de radicali fosfaţi, dar funcţia lor de bază constă în participarea (alături de colesterol) la formarea membranelor celulelor şi a organitelor celulare.

3. Reglarea metabolismului proteic

Circa 3/4 din substanţele solide ale corpului sînt reprezentate prin proteine. Ca exemple de proteine pot servi **proteinele structurale, enzimele, majoritatea hormonilor, nucleoproteinele, proteinele care transportă O_2, proteinele musculare** care determină contracţia şi multe alte tipuri diverse de proteine, care determină funcţii specifice la nivel intra- şi extracelular.

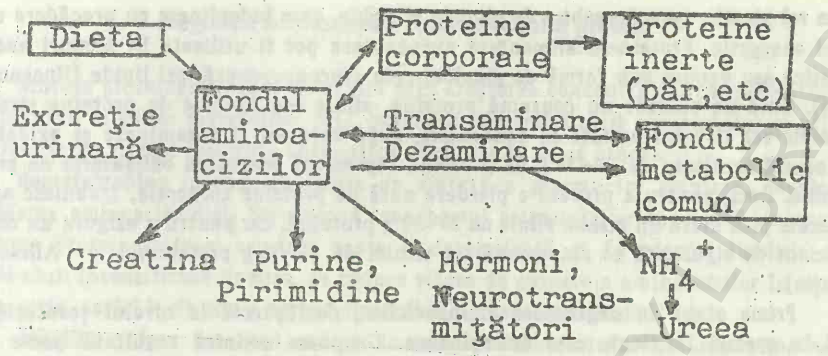


Fig. 390. Metabolismul aminoacizilor (Ganong)

Proteinele pătrund în mediul intern cu precădere sub formă de aminoacizi (fig. 390). Aminoacizii, care ajung în ficat prin vena portă, suferă o serie de transformări biochimice specifice şi nespecifice (dezaminări, transaminări, decarboxilări, transmetilări, oxidări etc.), sau sînt utilizaţi pentru sinteze de proteine plasmatice.

Proteinele circulante sînt reprezentate de **serumalbumine, fracţiuni globulinice, fibrinogenul, polipeptide şi aminoacizi.**

Concentraţia aminoacizilor din sînge este de cca 35–65 mg/dl.

Ficatul sintetizează aproape **toate albuminele din plasmă** şi cca **60–80% din globuline;** restul globulinelor se formează în ţesuturile limfoide. Aici se formează în special gamma-globulinele şi anticorpii. Ficatul poate sintetiza cca 50 g proteină/zi.

Proteinele plasmatice, în afara funcţiilor specifice pe care le îndeplinesc (v. Lucrările practice), reprezintă o rezervă de proteină uşor disponibilă în caz de nevoie. Viteza lor de reînnoire este de cca 2 săptămîni. Circa 400 g de proteine sînt degradate şi resintetizate zilnic. În anumite condiţii, de exemplu, după hemoragii, viteza de reînnoire se accelerează; o pierdere de 25% din proteinele plasmatice poate fi recuperată în 12 ore.

Rezervele de proteine. Aproape imediat după pătrunderea aminoacizilor în celule, ei sînt utilizaţi pentru sinteza proteică, încît concentraţia lor intracelulară rămîne, probabil, tot timpul scăzută. Deci, la nivelul intracelular se pare că **nu se formează rezerve de aminoacizi,** ci depozitele se prezintă sub forma proteinelor structurale. Multe proteine structurale pot fi degradate în aminoacizi atunci cînd aminoacidemia scade. Ţesuturile, la care rata metabolică este mai ridicată, cum este cazul ficatului, rinichiului, mucoasei intestinale, depozitează o cantitate mai mare de proteine. De exemplu, după o perioadă de inaniţie de 48 ore, ficatul pierde 20% din totalul proteinelor. Din contra, creşterea cantităţii de proteine, prin aport alimentar, determină acumularea proteinelor în ficat.

Reînnoirea proteinelor. Cu ajutorul izotopilor radioactivi s-a stabilit că atît proteinele de structură, cît şi cele solubile, se degradează şi se resintetizează în mod continuu. De exemplu, 1/2 din proteinele ficatului sînt înlocuite în 7 zile. Cum spuneam mai sus, cca 400 g de proteine sînt degradate şi resintetizate zilnic.

Utilizarea proteinelor de către ţesuturi. Proteinele exogene şi endogene, care formează fondul metabolic comun de aminoacizi (metabolic pool), au în primul rînd

un **rol plastic**, spre deosebire de glucide şi lipide, care îndeplinesc cu precădere un rol energetic. Proteinele alimentare excedentare pot fi utilizate în scopuri energetice sau depuse sub formă de glucide, prin gluconeogeneză, ori lipide (lipogeneză). Cînd un subiect nu consumă proteine, zilnic cca 20–30 g de proteine structurale vor fi transformate în aminoacizi, după care vor fi dezaminate şi oxidate. Această cantitate de 20–30 g de proteină reprezintă **pierderea obligatorie de proteine**. Deci, pentru a preveni o pierdere netă de proteine corporale, trebuiesc asigurate prin dietă un minim zilnic de 20–30 g proteină, dar pentru a asigura un coeficient de siguranţă se recomandă un minim de 60–75 g proteine/zi (v. Alimentaţia).

Prima etapă în degradarea aminoacizilor, desfăşurată la nivelul ţesuturilor şi în special în ficat, este **dezaminarea**. Gruparea aminică rezultată poate fi transferată pe un cetoacid, din care va rezulta aminoacidul corespunzător. Acest proces este cunoscut sub denumirea de **transaminare**, prin care se poate forma un aminoacid pe seama altui aminoacid. **Aminoacizii esenţiali** reprezintă 1/2 din numărul total (20) de aminoacizi şi nu pot fi sintetizaţi la nivelul organismului, ori sînt sintetizaţi în cantitate insuficientă. Ei trebuiesc asiguraţi pe cale alimentară.

În cazul în care gruparea aminică nu este folosită în procesul transaminării, din ea vor rezulta produşi azotaţi de excreţie: amoniac, uree, alantoină, acid alantoic, acid uric.

După cum am prezentat la capitolul excreţiei, cu cît produsul final este mai toxic (NH_3), cu atît reclamă un tranzit de apă mai mare pentru eliminarea sa. Astfel, teleosteenii de apă dulce excretă amoniacul în soluţii, folosind cantităţi mari de apă, pe care le au la dispoziţie. La aceste animale, puterea toxică a NH_3 nu se poate manifesta, deoarece, pe măsura formării, ea se elimină la exterior.

Formarea ureei, după cum s-a putut constata pe animale hepatectomizate, are loc exclusiv în ficat. În lipsa ficatului sau în boli hepatice grave se acumulează în sînge amoniac foarte toxic pentru organism, determinînd starea de comă hepatică.

Acidul uric apare prin scindarea purinelor sau prin sinteză din 5-fosforibozil pirofosfat şi glutamină. La om acesta se excretă prin urină. Creşterea concentraţiei acidului uric din sînge generează un catabolism crescut al purinelor sau o reabsorbţie renală crescută.

Tot ca produşi finali ai catabolismului proteic apar creatina, creatinina, acidul hipuric etc.

Creatina este sintetizată în ficat din metionină, glicocol şi arginină. În muşchii striaţi, ea este fosforilată şi dă naştere creatinfosfatului (fosforilcreatina), un produs macroergic al resintezei ATP-ului muscular. **Creatinina** din urină apare din fosfocreatină.

Creatinuria apare ca produs de excreţie la copii, femei gravide sau la lehuze şi uneori la femei negravide. La bărbat cantitatea de creatină din urină este redusă sau lipseşte. Ea apare în cantitate mărită în toate condiţiile de scindări musculare intense, ca, de exemplu, inaniţie, tireotoxicoză, diabetul zaharat şi diferite afecţiuni primare şi secundare ale muşchilor (**miopatii**).

Reglarea hormonală a metabolismului proteic

Sinteza proteinelor poate fi reglată prin creşterea concentraţiei componenţilor structurali ai căilor metabolice; prin controlul disponibilităţii substratului şi prin influenţarea vitezei reacţiilor enzimatice implicate în acest proces.

Somatotropina intensifică viteza de sinteză a proteinelor celulare, cauzînd scăderea aminoacidemiei. Stimulează transportul aminoacizilor în celulă. Intensificarea proteinosintezei celulare poate fi determinată şi de efectul lipolitic al STH-ului: intensificînd lipoliza, se reduce viteza de oxidare a aminoacizilor în scop energetic, astfel încît ei vor deveni disponibili pentru biosinteză.

Insulina. Lipsa insulinei reduce la zero proteinosinteza. Ea determină un **transport activ** al multor **aminoacizi, în** interiorul **celulelor,** împărţind această funcţie cu STH-ul.

Acţionează direct asupra ribozomilor intensificînd procesul de translaţie. În lipsa insulinei ribozomii se inactivează.

De asemenea, insulina intensifică rata de transcripţie a ADN, formînd o cantitate mai mare de ARN. Se pare că ea intensifică şi formarea ADN-ului, declanşînd reproducerea celulelor.

La nivelul ficatului, **diminuează gluconeogeneza.** Deoarece substratul cel mai folosit pentru gluconeogeneză este reprezentat prin aminoacizi; inhibarea gluconeogenezei **conservă aminoacizii** în vederea proteinosintezei.

Deci, insulina intensifică proteinosinteza şi împiedică proteinoliza. Administrarea separată a STH-ului sau a insulinei nu intensifică procesul de creştere, în timp ce administrarea lor simultană intensifică creşterea. Probabil că prezenţa simultană a ambilor hormoni este determinată de faptul că fiecare hormon în parte afectează transportul diferiţilor aminoacizi necesari procesului creşterii.

Glucocorticoizii diminuează cantitatea proteinelor din majoritatea ţesuturilor, cu excepţia celor hepatice şi plasmatice, unde cantitatea lor creşte. Intensificînd scindarea proteinelor din ţesuturile extrahepatice, glucocorticoizii măresc aminoacidemia, furnizînd substratul necesar **gluconeogenezei şi cetogenezei hepatice.** Tot pe seama hiperaminoacidemiei, ficatul intensifică sinteza proteinelor hepatice şi plasmatice.

Glucagonul reduce pătrunderea aminoacizilor în celule, astfel încît, în ansamblu, poate fi considerat hormon catabolizant.

Testosteronul intensifică proteinosinteza, în special, a proteinelor contractile din ţesutul muscular striat. Mecanismul, prin care testosteronul intensifică depozitarea proteinelor tisulare, nu este cunoscut, dar el diferă de STH în modul următor: STH-ul intensifică creşterea aproape continuă a ţesuturilor, în timp ce testosteronul intensifică proteinosinteza musculară şi a altor cîtorva ţesuturi, numai timp de cîteva luni. După acest interval, administrarea testosteronului sistează continuarea depozitării proteinelor.

Estrogenii, de asemenea, intensifică depunerea proteinelor (proteinosinteza), dar efectul lor este aproape nesemnificativ comparativ cu al testosteronului.

Tiroxina, intensificînd rata metabolică a tuturor celulelor, afectează indirect şi metabolismul proteic. În deficit glucidic şi lipidic, T_3 intensifică degradarea proteinelor în scop energetic. În prezenţa unor cantităţi suficiente de glucide, lipide şi aminoacizi, T_3 intensifică proteinosinteza. În perioada de creştere, lipsa hormonilor tiroidieni inhibă creşterea prin diminuarea proteinosîntezei. Deci, T_3 nu are un efect specific asupra metabolismului proteic, dar poate avea un efect general, intensificînd atît viteza reacţiilor catabolice, cît şi a reacţiilor anabolice normale ale metabolismului proteic.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul XXVI

Metabolismul energetic

În general, prin metabolism se subînţelege totalitatea reacţiilor chimice, anabolice şi catabolice la nivelul tuturor celulelor organismului. Metabolismul energetic poate fi definit ca fiind totalitatea schimburilor energetice dintre materia vie şi mediul extern (ingerarea de alimente, eliberarea energiei potenţiale şi disiparea ei în mediu extern). Mărimea metabolismului energetic este evaluată în mod obişnuit prin cantitatea de căldură eliberată în timpul reacţiilor chimice.

Căldura ca numitor comun al întregii energii eliberate în corp. Energia conţinută în alimentele ingerate nu este transferată în totalitate ATP-ului, care constituie sursa principală, nemijlocită de energie pentru toate sistemele funcţionale celulare; circa 50% din energia conţinută în alimente este pierdută sub formă de căldură chiar în timpul formării ATP-ului. De exemplu, oxidarea completă a unei molecule-gram de glucoză identică cu 686 kcal de energie (determinată în bomba calorimetrică), generează la nivelul organismului numai 38 molecule de ATP, din care rezultă (în condiţii fiziologice) 12 kcal/mol. Deci, circa 50% din energia potenţială, conţinută în aliment, este pierdută în mediul extern sub formă de energie calorică, datorită imperfecţiunilor biochimice.

Transferul energiei sistemelor funcţionale este însoţit din nou de pierderi de căldură, încît energia conţinută în aliment nu va fi folosită de sistemele funcţionale într-un grad mai mare de 20–25%.

Din cei 25%, care ajung în sistemele funcţionale de la nivelul celulelor, cea mai mare parte se transformă din nou în căldură: în timpul proteinosintezei energia cedată de ATP este înmagazinată în legăturile peptidice. Totuşi, datorită transformărilor continue ale proteinelor (la nivelul ţesuturilor) în timp ce se formează unele legături peptidice (la nivelul anumitor proteine) celelalte legături peptidice sînt degradate. În acest din urmă caz, energia depozitată în legături peptidice este eliberată sub formă de căldură.

O parte din energia utilizată pentru contracţia musculară, serveşte în învingerea viscozităţii muşchiului sau a ţesuturilor puse în mişcare; deplasarea ţesuturilor vîscoase determină procedeul de frecare, ce generează căldură.

Propagarea potenţialului de acţiune transformă energia electrică în căldură, aceasta fiind eliberată în mediul exterior.

Energia cheltuită de inimă în timpul pompării sîngelui, determină distensia sistemului arterial. Distensia în sine reprezintă un rezervor de energie potenţială, care se va transforma în energia cinetică în timpul diastolei ventriculare; curgerea sîngelui prin sistemul vascular generează căldură, datorită frecărilor sangvine între ele, cît şi cu pereţii vasului.

Din exemplele relatate mai sus se observă că aceste procese fiziologice, atît de diferite între ele, prezintă un produs energetic final comun — **căldura.** Totuşi, contracţia muşchilor scheletici face posibilă apariţia unui nou produs final energetic şi anume **lucrul mecanic extern.** În condiţii optime randamentul lui este de 25%. Deci, în condiţiile în care muşchii în activitate nu efectuează un lucru mecanic

extern, toată energia provenită din alimentele ingerate apare, cedată în mediul extern, sub formă de căldură; în condiţii obişnuite lucrul mecanic este răspunzător numai de cîteva procente din totalul energiei finale, restul fiind sub formă de căldură. Deci, Ea = Lm + Ec ± ΔEin în care Ea – energia conţinută în alimentele ingerate; Lm – lucrul mecanic extern efectuat de organism; Ec – energia calorică cedată de organism mediului; ΔEin – variaţiile energiei interne, înmagazinată în organism sub forma depozitelor de glicogen sau lipide.

Dacă Lm este convertit în căldură conform echivalentului caloric al lucrului mecanic (1 Cal = 427 kgm), se poate calcula energia totală (Et) = Lm + Ec. Înlocuind în prima formulă Lm + Ec cu Et, avem: Ea = Et ± ΔEin. Această ecuaţie stă la baza metodelor de determinare a metabolismului energetic:

Unităţi de energie. Energia poate fi măsurată în ergi, jouli, kilowaţi-oră, waţi-secunde, electronvolţi etc. În fiziologie se utilizează, de regulă, caloria, care este definită drept cantitatea de căldură necesară pentru ridicarea temperaturii unui gram de apă cu 1°C. În exprimarea metabolismului energetic se utilizează kilocaloria, numită şi caloria mare, notată cu C şi care e egală cu 1000 calorii.

Măsurarea metabolismului energetic. Pentru evaluarea schimburilor energetice se determină fie energia calorică totală eliberată de organism în mediu (Et) – **calorimetria directă** –, fie conţinutul caloric al alimentelor ingerate sau cantitatea de O_2 necesară pentru oxidarea lor – **calorimetria indirectă.**

Calorimetria directă. În metoda calorimetrică directă se măsoară direct cantitatea de căldură eliberată de organism. În acest scop subiectul este introdus într-un calorimetru, care reprezintă o cameră izolată termic şi suficient de mare, încît să se poată sta comod (fig. 391). Căldura cedată de organism este absorbită de apa în circulaţie prin tuburi metalice în serpentină. Cunoscînd debitul apei şi temperatura ei la intrare şi ieşire din calorimetru, se poate determina cantitatea de

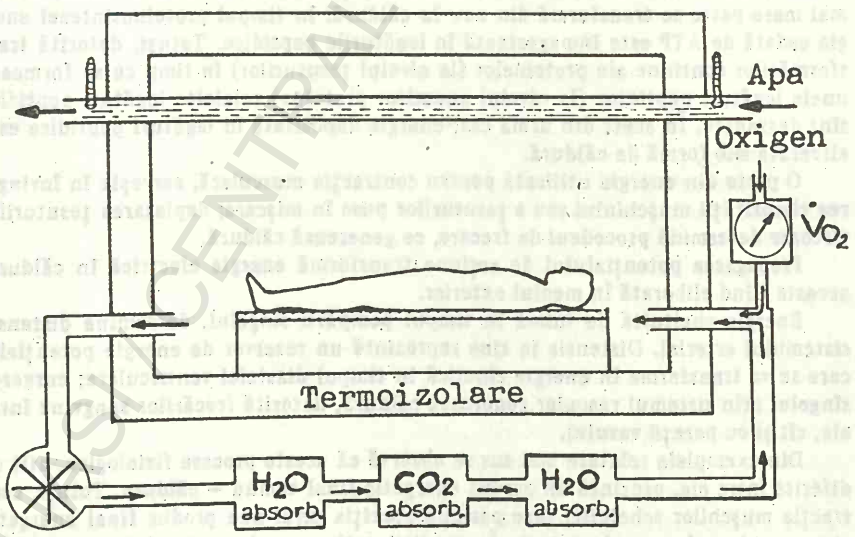


Fig. 391. Metoda calorimetriei directe. Se poate măsura şi consumul de oxigen (Din Ruch, Patton)

căldură produsă de organism. La aceasta trebuie adăugat cantitatea de căldură înmagazinată de vaporii de apă produşi în urma respiraţiei pulmonare sau prin piele.

Calorimetria indirectă. A. Metoda bilanţului nutritiv. Această metodă cu caracter empiric, dar folosită în studiul alimentaţiei colectivităţilor, se bazează pe stabilirea valorii raţiei alimentare de compoziţie cunoscută, care să nu determine variaţii în greutatea corporală. În aceste condiţii ΔEin devine zero. Cunoscînd coeficientul izocaloric al principiilor alimentare (glucide, proteine, lipide), se calculează energia care va fi degajată prin oxidarea lor la nivelul ţesuturilor.

Există 3 categorii de coeficienţi izocalorici: fizici, fiziologici şi practici.

Coeficienţi izocalorici fizici reprezintă cantitatea de căldură, exprimată în kcal, degajată în urma arderii complete în bomba calorimetrică a unui gram de glucide, proteine sau lipide. Nu toate glucidele, proteinele sau lipidele prezintă aceeaşi valoare energetică. Totuşi în scop practic se poate considera valoarea lor ca fiind de 4,1 kcal/g pentru glucide; 5,4 pentru proteine şi de 9,3 pentru lipide (Tabelul 6).

Tabelul 6. Valorile coeficienţilor izocalorici

Coef. izocaloric	Glucide	Lipide	Proteine
Fizic	4,1	9,3	5,4
Fiziologic	4,1	9,3	4,2
Practic	4	9	4

Coeficienţi izocalorici fiziologici reprezintă cantitatea de căldură în kcal/g degajată în urma arderii în organism a unui gram din fiecare principiu alimentar în parte, pînă la forma produşilor finali de catabolism. Deoarece oxidarea în organism a glucidelor şi lipidelor generează aceiaşi produşi ca şi în bomba calorimetrică (CO_2 şi H_2O), coeficienţii lor fiziologici sînt identici cu cei fizici. În cazul proteinelor, produşii azotaţi finali, care se excretă, diminuează energia potenţială la 4,2 kcal/g.

Coeficienţii izocalorici practici. Deoarece o parte din alimentele ingerate nu sînt total digerate şi nu se absorb în totalitate la nivelul tubului digestiv, eliminîndu-se parţial prin fecale, aceasta reduce valoarea calorică a alimentelor ingerate. Valorile obişnuit acceptate pentru conţinutul în kcal/g ingerat sînt pentru glucide 4kcal; proteine – 4kcal; lipide – 9kcal. Pentru etanol coeficientul izocaloric practic este de 7kcal, iar cel fizic – 7,13 kcal/g.

În calculul valorii energetice a diferitelor alimente se iau în considerare coeficienţii izocalorici practici.

B. Metoda schimburilor gazoase. Deoarece peste 95% din energia degajată de organism provine din reacţiile oxigenului cu diferite substanţe, rata metabolismului poate fi calculată pe baza cunoaşterii cantităţii de O_2 utilizată. **Coeficientul izocaloric al oxigenului,** adică cantitatea de energie calorică degajată de organism în urma consumării unui litru de O_2, depinde de natura substratului oxidat. Pentru glucoză el este egal cu 5,01 kcal; pentru amidon – 5,06 kcal; pentru lipide – 4,7 kcal, iar pentru proteine – 4,6 kcal. Pentru o dietă mixtă medie, cantitatea de energie eliberată în urma consumului unui litru de O_2 este de 4,825 kcal.

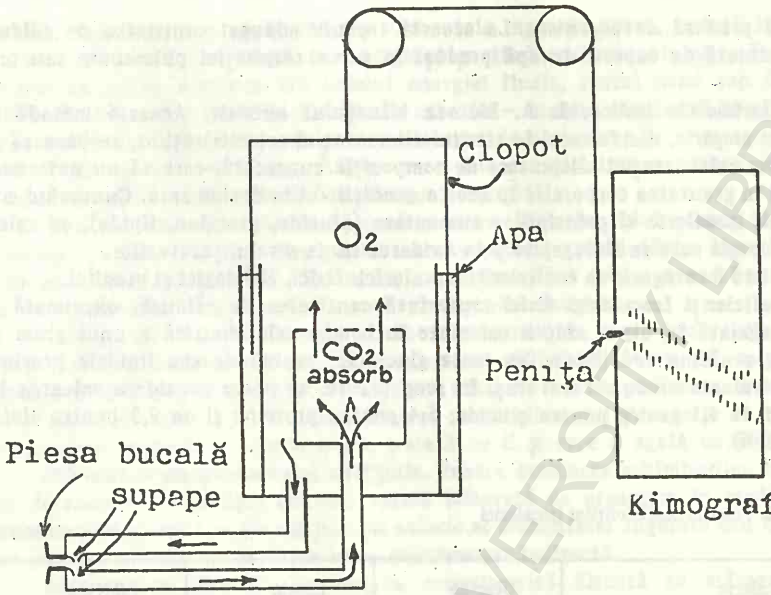


Fig. 392. Un spirometru aranjat pentru înregistrarea consumului de oxigen pe un kimograf în mișcare. Absorbantul de CO_2 evită acumularea lui în sistemul închis

Natura substratului care se metabolizează în organism poate fi cunoscută pe baza coeficientului respirator (CR), care reprezintă raportul între cantitatea de CO_2 degajată și cea a O_2 consumată în aceeași unitate de timp. În cazul metabolizării glucozei CR = 1, care rezultă din reacția: $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 = 6CO_2 + 6H_2O$.

Atunci cînd se metabolizează principiile alimentare cu un conținut mai sărac în O_2 (lipide, proteine), o parte din O_2 se unește cu H_2 pentru a forma apa, încît cantitatea de CO_2 scade. Din această cauză CR va fi mai mic de 1 și anume: pentru lipide de 0,71; pentru proteine – 0,81, iar pentru etanol – 0,67.

Cînd utilizăm coeficientul respirator pentru stabilirea valorii izocalorice a O_2, trebuie să ținem seama de faptul că volumul de CO_2 expirat poate varia și în funcție de alți factori, decît intensitatea proceselor metabolice. Astfel, în caz de hiperventilație CR crește datorită eliminării crescute de CO_2. În cursul exercițiilor fizice, tendința la acidoză, determinată de eliminarea excesivă de acid lactic, duce la creșterea cantității de CO_2 expirat, ca urmare a reacției acidului cu bicarbonatul standard. În acest caz CR poate crește pînă la 2. După efort în unele cazuri CR poate scade pînă la 0,5, datorită utilizării CO_2, rezultat din reacții, pentru refacerea bicarbonatului standard.

Metoda schimburilor gazoase pentru evaluarea metabolismului energetic se utilizează în 2 variante: cu circuite deschis și închis. În cazul metodelor cu circuit deschis, subiectul inspiră aerul din atmosferă și expiră într-un recipient oarecare (sac Douglas sau spirometrul Tissot). Se măsoară întregul volum de aer expirat, iar o probă este analizată pentru a stabili concentrația CO_2 și a O_2. Cunoscînd concentrația și volumul aerului expirat, se poate calcula cantitatea totală de O_2 consuma-

tă şi respectiv CO_2 degajat în unitate de timp. Pe baza coeficientului izocaloric al O_2 se află valoarea metabolismului energetic.

În metoda cu circuit închis subiectul respiră O_2 conţinut într-un sistem închis. Unele aparate folosite în acest scop permit evaluarea şi a cantităţii de CO_2 degajată; de regulă, se determină numai O_2 consumat, CO_2 fiind fixat pe un absorbant (fig. 392).

Metodele cu circuit închis se utilizează pentru determinarea metabolismului bazal; ea nu poate fi utilizată pentru determinarea metabolismului energetic în cursul muncii sau a efortului fizic, dinamic, deoarece pe perioada determinării subiectul este racordat la aparat. Printre aparate cu circuit închis se numără acela a lui Benedict-Roth şi Krogh, care măsoară numai cantitatea de O_2 consumată.

Factorii care afectează rata metabolică

Orice factor, care intensifică reacţiile chimice la nivelul celular, măreşte valoarea metabolismului energetic. Unii din aceşti factori sînt:

1. Activitatea musculară. Factorul, care determină în cel mai mare grad modificări ale metabolismului energetic, constituie activitatea musculară. Cheltuielile energetice variază direct proporţional cu activitatea musculară. Cantitatea maximă de căldură, care poate fi degajată de un subiect sănătos, poate depăşi de cca 20 ori valoarea metabolismului bazal. O rată metabolică de 2–3 ori mai mare decît cea bazală este posibilă numai pentru o perioadă scurtă de timp, deoarece limita de asimilare a tubului digestiv este de cca 6 000 kcal/24 ore.

Activitatea intelectuală, spre deosebire de cea fizică, intensifică într-un grad nesemnificativ metabolismul energetic.

Măsurarea cheltuielilor energetice la diferite categorii profesionale are o mare importanţă pentru stabilirea valorii calorice a raţiei alimentare, necesară pentru echilibrarea bilanţului energetic.

2. Acţiunea dinamică specifică a alimentelor. După ingestia alimentelor rata metabolismului creşte. Aceasta este determinată în parte de reacţiile care însoţesc digestia, absorbţia şi depozitarea rezervelor la nivelul corpului. Creşterea metabolismului, produsă de ingestia glucidelor sau a lipidelor, este de cca 4%, dar uneori poate ajunge pînă la 30%, avînd o durată de 2–5 ore. După ingerarea lipidelor creşterea este tot de 4%, putînd ajunge pînă la 10–15%, cu o durată de 7–9 ore. După ingerarea proteinelor metabolismul creşte cu 30%, uneori pînă la 50% şi o durată de 3–12 ore. Acest efect al diferitelor alimente asupra valorii metabolismului energetic se numeşte acţiune dinamică specifică a alimentelor (ADS). Cauza ADS mari la proteine nu este stabilită cu precizie, dar se pare că este determinată nu numai de eliberarea unei cantităţi mai mari de energie, necesară digestiei sau absorbţiei proteinelor, ci şi de efectul stimulator al unor aminoacizi absorbiţi asupra reacţiilor chimice de la nivelul celulelor, deci un efect asemănător adrenalinei, noradrenalinei sau tiroxinei. De asemenea, activarea simpaticului poate contribui la ADS.

3. Temperatura mediului ambiant. La homeoterme, scăderea temperaturii mediului înconjurător declanşează intensificarea reacţiilor termogenetice în vederea menţinerii temperaturii constante a corpului. Poichilotermele reacţionează invers.

O intensificare a metabolismului energetic are loc şi în urma expunerii animalelor homeoterme la temperaturi ridicate. În acest caz, consumul energetic supli-

mentar este determinat de intensificarea circulației, respirației, secreției sudorale, necesare creșterii deperdiției de căldură. Temperatura mediului ambiant, la care cheltuiala energetică de termoreglare este înlăturată, se numește **zona termică neutră** sau de confort termic maxim. Pentru omul îmbrăcat este de 20°C; la unele animale arctice (foca) această temperatură are valoarea de –30 la –40°C.

4. **Variații ritmice.** Valorile metabolismului energetic suferă variații circadiene sau sezoniere. Aceste variații nu sînt determinate numai de gradul de activitate a organismului în perioada respectivă, ci sînt dictate de ceasurile biologice interne. Astfel, la șobolan – animal nocturn – chiar în cazul cînd activitatea tubului digestiv sau activitatea motorie nu va fi modificată, se înregistrează o creștere a metabolismului energetic în perioada nocturnă (orele 20–24).

Metabolismul bazal

Prin metabolism bazal se subînțelege minimul de energie necesară unui subiect în stare de veghe, pentru întreținerea marilor funcții indispensabile vieții. Metabolismul bazal nu este altceva decît metabolismul energetic, determinat în condiții bazale, adică:

1 – determinarea metabolismului bazal (MB) se face după 12 ore de inaniție, în vederea înlăturării ADS a alimentelor;

2 – determinarea MB se face dimineața după o noapte cu somn liniștit, prin care se reduce la nivel minim activitatea SN simpatic sau a altor excitanți metabolici;

3 – cu 30 minute înainte, cît și pe durata determinării MB, subiectul, cu toate că se află în stare de veghe, va sta complet relaxat în pat. În felul acesta se elimină efectul activității musculare asupra metabolismului;

4 – efectul temperaturii va fi eliminat prin efectuarea MB într-o încăpere cu confort termic maxim;

5 – toți factorii psihici și fizici cu efect excitant, trebuie să fie excluși, pentru a reduce la minimum efectul SV simpatic.

Metabolismul bazal nu reprezintă o valoare ireductibilă, deoarece în cursul unui somn liniștit, producerea de căldură scade sub nivelul bazal cu 10–15%; scăderea ar fi determinată de diminuarea tonusului muscular și a activității SN simpatic.

Metabolismul bazal fiind metabolismul energetic în condițiile bazale enumerate, astfel de afirmații ca „metabolism bazal în efort" sau „metabolismul bazal din timpul somnului" sînt incorecte.

Măsurarea MB se efectuează prin metoda schimburilor gazoase, o variantă a calorimetriei indirecte (v. Lucrări practice).

Exprimarea metabolismului bazal. De regulă, MB se exprimă pe unitate de greutate corporală, pe unitate de suprafață sau pe organismul întreg. La om, acesta este egal cu 1 kcal/kg g. c./oră; 40 kcal/m^2/oră și respectiv de cca 1 600–1 700 kcal/24 ore/70 kg.

Se preferă exprimarea MB pe unitate de suprafață corporală, deoarece valorile MB în acest caz sînt mult mai apropiate la indivizi de talie diferită decît în cazul exprimării pe unitate de greutate corporală. Aceasta este determinat de faptul că intensitatea schimburilor energetice ar fi proporțională cu suprafața corporală, cea mai mare parte de căldură eliminîndu-se prin piele. Suprafața corporală se poate măsura cu ajutorul nomogramei lui Du Bois (fig. 393) sau se poate calcula cu ajutorul formulei:

$$S\ (m^2) = \text{greutatea}\ (kg)^{0,425} \times \text{înălțimea}\ (m)^{0,725} \times 0,202$$ (după Brown A).

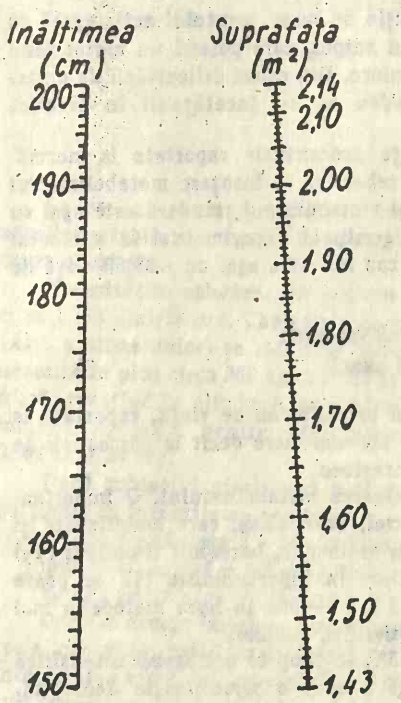


Fig. 393. Nomograma Du Bois pentru calcularea suprafeței corporale. Locul de intersecție a liniei drepte, ce unește înălțimea cu greutatea respectivă, cu linia suprafeței indică suprafața respectivă (Din Baciu)

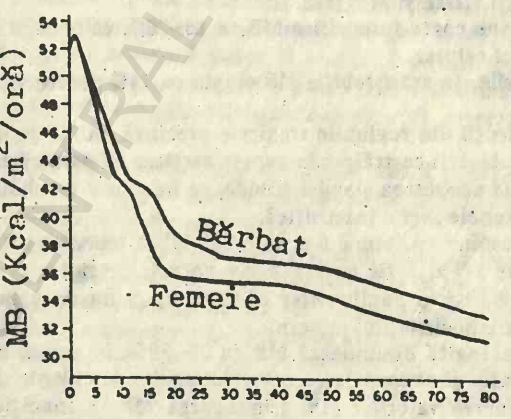


Fig. 394. Influența vîrstei și a sexului asupra metabolismului bazal

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Mai exactă ar fi exprimarea MB în funcţie de masa ţesutului activ egală cu greutatea corporală minus greutatea ţesutului adipos, care posedă un metabolism redus; a mineralelor oaselor şi a apei extracelulare. Din cauza dificultăţii de determinare a masei ţesutului activ, acest procedeu nu s-a încetăţenit în practica medicală.

De regulă, MB se exprimă în diferenţe procentuale raportate la normă. Valorile normale sau standard sînt conform tabelelor ce însoţesc metabolimetrul (fig. 393). Astfel, dacă la un bărbat de 20 ani metabolismul standard este egal cu 38,5 kcal/m^2/oră (fig. 394), iar valoarea determinată experimental la subiectul respectiv a fost de 48,3 kcal/m^2/oră, în acest caz MB este egal cu + 25,5% faţă de normă.

Factorii care afectează valoarea metabolismului bazal

Vîrsta. Rata metabolică la copii în cursul primului an de viaţă, raportată la unitate de suprafaţă corporală, este de cca 2 ori mai mare decît la persoanele în vîrstă. Aceasta se explică prin fenomenele de creştere.

Hormonii. Mulţi hormoni influenţează valoarea metabolismului. O importanţă deosebită prezintă catecolaminele, în special, **adrenalina**, care mobilizează şi intensifică utilizarea glucidelor şi lipidelor. De asemenea, **hormonii tiroidieni** (T_3) intensifică metabolismul majorităţii ţesuturilor. În hipertiroidism MB se poate dubla, iar în hipotiroidism poate să scadă pînă la 50–60%. În lipsa metodelor mai specifice, determinarea MB servea ca test al activităţii tiroidei.

Hormonii androgeni pot mări MB cu 10–15%, în timp ce **estrogenii** intensifică metabolismul numai cu cîteva procente, fără a avea o semnificaţie deosebită. Aceasta constituie o cauză a valorilor mai crescute ale MB la un bărbat decît la o femeie de aceeaşi vîrstă şi greutate.

Somatotropina poate intensifica MB cu 15–20%, ca urmare a stimulării directe a metabolismului celular.

Stările febrile. În stări febrile MB creşte cu 14% pentru fiecare 1°C peste normal.

Clima. Subiecţii din regiunile tropicale prezintă un MB cu 10–20% mai scăzut, comparativ cu subiecţii ce trăiesc în zonele arctice. Se pare că această diferenţă ar fi determinată de adaptarea glandei tiroide, ce în zonele cu climă caldă diminuează secreţia, iar în zonele reci o intensifică.

Sarcina. Începînd cu luna a 6-a, valoarea MB a femeilor gravide creşte treptat, pentru ca în luna a 9-a să fie cu 20% peste normă. Creşterea prepartum este determinată de metabolismul suplimentar al fătului, şi nu de o influenţă specială a sarcinii asupra metabolismului matern.

Inaniţia prelungită diminuează MB cu 20–30%. În aceste condiţii, activitatea sistemului simpatic şi concentraţia catecolaminelor circulante diminuează, putînd contribui la scăderea valorilor MB. Diminuarea MB în inaniţie ar putea explica modificarea ratei de scădere a greutăţii corporale în inaniţie: iniţial greutatea corporală scade brusc, pentru ca ulterior rata scăderii să diminueze.

Deoarece noţiunea de MB este convenţională (respectînd condiţiile enunţate la început), nu putem face afirmaţii că MB este influenţat de digestia alimentară, activitatea fizică, temperatura mediului ambiant etc., deoarece toţi aceşti factori, care intensifică metabolismul, nu trebuie să acţioneze în perioada determinării MB. Altfel, valoarea obţinută nu reprezintă MB, ci metabolismul energetic din situaţia respectivă.

Capitolul XXVII

Alimentaţia

La om, alimentaţia raţională are aspecte cantitative şi calitative, satisface nevoile variabile ale organismului sub aspect energetic, plastic şi funcţional, fără a cauza obezitate.

Necesităţile calorice. Un individ de 70 kg prezintă un **metabolism bazal** de circa 1 700 kcal/24 ore. Cheltuiala de energie, determinată de ingestia de alimente (**ADS a alimentelor**) se ridică la circa 200 kcal. **Şederea pe scaun** timp de 8 ore necesită în plus circa 300 kcal. Dacă la aceasta se adaugă un **exerciţiu fizic** uşor de o oră, constînd în plimbare, se cheltuieşte încă un plus de 240 kcal. Deci, **energia minimă** necesară pentru efectuarea numai a funcţiilor esenţiale e de cca 2500 kcal/24 ore.

Dacă subiectul efectuează o muncă fizică, necesităţile energetice cresc proporţional cu intensitatea acesteia:

muncă fizică uşoară – 50–90 kcal/oră respectiv 400–700 kcal/8 ore
muncă moderată – 100–150 kcal/oră " 700–1 000 kcal/8 ore
muncă fizică grea – 140 kcal/oră " peste 1100 kcal/8 ore

Dacă la aceste valori se mai adaugă un coeficient de cca 10% legat de prepararea alimentelor, coeficienţi de utilizare digestivă etc., nevoile calorice în funcţie de intensitatea efortului cresc pînă la 4 500–5 000 kcal/24 de ore. În timpul unor eforturi istovitoare (alpinism) cheltuielile energetice pot să ajungă la 9 000 kcal/24 ore.

După cum a fost prezentat la metabolismul energetic, nevoile energetice ale organismului animal provin cu precădere din consumarea glucidelor, proteinelor şi lipidelor. Cu toate că energia necesară poate fi obţinută numai dintr-o singură categorie de alimente, în alimentaţia raţională aceste 3 principii alimentare trebuie să se găsească într-o anumită proporţie adăugîndu-se sărurile minerale şi vitaminele.

Necesarul de glucide în dietă. Metabolizarea insuficientă a glucidelor la nivelul organismului, care alimentează în principal ciclul citric, intensifică metabolismul lipidic în aşa măsură, încît poate apare cetoza.

Glucidele servesc şi ca sursă rapidă de energie greu de înlocuit cu alte principii alimentare, avînd şi un rol de cruţare a rezervelor de lipide şi proteine corporale.

În condiţii de inaniţie şi de repaus, 70–80% din totalul glucozei circulante este consumat de creier, iar restul e consumat în special de hematii.

În condiţiile ţării noastre, glucidele asigură 50–60% din valoarea calorică a alimentelor. Prezentînd o valoare calorică practică de 4 kcal/g, necesarul lor este de 6 g/kg g.c./zi sau de 380–400 g/zi la subiecţi cu nevoi energetice de cca 2400 kcal/zi. Zilnic e necesar un minim de 40–60 g de glucide.

Principalele surse de glucide sînt pîinea, cartoful şi orezul. Raţia excesivă de glucide, care sînt sărace în Ca, duce la deficit calcic. Raţia exclusivă cu glucide rafinate duce la carenţă de vitamina B_1 (boala beri-beri), vitamină necesară metabolizării glucidelor şi care lipseşte în orezul decorticat sau făină purificată. Glucidele din fructe conţin în proporţii adecvate mineralele şi vitaminele necesare metabolizării lor.

Necesarul lipidic. Lipidele sînt necesare atît sub aspect energetic, plastic, cît şi funcţional. Lipsa lipidelor din alimentaţie determină oprirea creşterii, predispune la leziuni ale pielii şi rinichilor şi determină instalarea infertilităţii. Adăugarea **acidului linolenic** în raţie reface creşterea la valori normale, iar **acizii linoleic** şi **arahidonic** tratează toate deficienţele semnalate. Aceşti 3 acizi graşi sînt **acizi graşi esenţiali,** fiind **precursori ai prostaglandinelor, tromboxanilor, leucotrienelor, prostaciclinei** şi a altor compuşi înrudiţi.

Lipidele trebuie să acopere 25–35% din totalul caloriilor; cantitatea esenţială revenind copiilor în condiţiile efortului fizic intens, lipidele reprezintă furnizorul ideal de energie, prin marea lor valoare calorică (9 kcal/g). Necesarul de lipide, pentru un metabolism energetic global de cca 3000 kcal/zi, este de cca 1 g/kg.g.c./24 ore (respectiv 25–35% din raţie). Pentru populaţia adultă, circa 1/2 din totalul lipidelor trebuie să fie de origine animală, în timp ce la adolescenţi şi copii, proporţia lipidelor de origine animală (lapte, produse lactate, unt) ajunge pînă la 85% din total.

Grăsimile animale reprezintă o sursă importantă de vitamina A şi D. O raţie hiperlipemică produce travaliu digestiv mărit, solicită ficatul, generează hipercolesterolemie şi obezitate, fiind unul din factorii bolilor cardiovasculare.

Necesarul de proteine. Organismul metabolizează zilnic o cantitate obligatorie de 20–30 g proteine. Pentru a evita scăderea proteinelor structurale şi a asigura un coeficient mărit de siguranţă, se recomandă un consum zilnic de 60–75 g proteine, adică cca 1 g/kg g.c./zi. Aceasta reprezintă 15% din totalul caloriilor. Cantitatea de proteine din raţie creşte obligatoriu la 1,5–2 g/kg. g.c./zi la femei gravide, iar la copii în perioada de creştere, pînă la 3,5 g/kg. g.c./zi. Din totalul proteinelor consumate, în funcţie de vîrstă: 50% la adulţi, 60% la adolescenţi, peste 85% la copii, trebuie să fie de origine animală (carne, ouă, lapte, brînză, peşte), bogaţi în aminoacizi esenţiali; restul poate fi de natură vegetală (legume, pîine, făinoase etc.).

Aportul proteic trebuie să acopere, în primul rînd, necesarul de **aminoacizi esenţiali.** Deficitul sau lipsa lor va determina la copil tulburări în creştere şi dezvoltare, iar la adult – în refacere.

Unele proteine sînt sărace în aminoacizi. Astfel, zeina nu conţine lizină şi triptofan.

O alimentaţie excesivă în proteine are inconvenientul creşterii în sînge a produşilor de catabolism proteic, acidul uric avînd efecte nocive. De asemenea, din energia obţinută prin oxidarea proteinelor, se pierde o cantitate mai mare decît în cazul altor substanţe, datorită ADS crescute şi substanţelor azotate excretate, purtătoare de energie. De aceea proteinele sînt neeconomice şi nerecomandabile sub raport biologic ca surse energetice.

Raţia alimentară

Cantitatea de alimente naturale, necesare acoperirii nevoilor alimentare ale organismului în unitatea de timp (zi, săptămînă, an), este denumită raţie alimentară.

Alimentaţia presupune, pe de o parte, cunoaşterea nevoilor energetice ale organismului în funcţie de vîrstă, sex, starea fiziologică, temperatura mediului şi intensitatea efortului, iar pe de altă parte, cunoaşterea valorii energetice a alimentelor.

În cadrul raţiei alimentare, produsele de origine animală (lapte, carne, peşte, ouă) trebuie să acopere 22–25% din totalul caloriilor şi 48–53% din necesarul substanţelor proteice; legumele, boboasele, cartofii şi fructele vor deţine o pondere de 15–17% din totalul caloriilor şi 12–14% din proteine; produsele din cereale vor participa în proporţie de 42–43% din calorii şi 39–32% din consumul de proteine; alte produse (ulei, untură, margarină, unt, zahăr) vor reprezenta 21–24% din totalul caloriilor şi 1% din cel al proteinelor.

Referitor la repartizarea pe parcursul zilei a consumului alimentelor, se recomandă ca o persoană adultă din grupa de efort fizic mic sau mediu, să consume 30% dimineaţa, 50% la prînz şi 20% seara.

Necesarul de minerale

Pentru a menţine o stare normală de sănătate, sete necesară prezenţa unor elemente minerale în dietă. Rolul sodiului, potasiului, clorului şi al altor elemente au fost prezentate în text la capitolele respective. Asigurarea organismului cu mineralele esenţiale, cum sînt Na şi K, nu ridică probleme deosebite, deoarece este foarte deficil de a prepara o hrană, care să nu conţină aceste elemente. Sodiul poate ridica probleme, numai în cazul cînd au loc pierderi masive din corp prin fecale, transpiraţii sau urini.

În dietă este necesară prezenţa unor **microelemente**. S-a constatat, cel puţin la animale, că lipsa sau excesul unor microelemente poate cauza boli grave.

Printre microelemente indispensabile se află: arseniul, cromul, cobaltul, cuprul, fluorul, iodul, fierul, magneziul, molibdenul, nichelul, seleniul, vanadiul, zincul.

Fierul intră în alcătuirea **hemoglobinei**, unde se găsesc 2/3 din totalul Fe din corp. **Citocromii**, care conţin Fe, se află în mitocondriile tuturor celulelor. Deci, Fe este necesar atît pentru transportul gazelor respiratorii, cît şi pentru menţinerea sistemului de transport al electronilor din cadrul sistemelor oxidative, fără de care viaţa ar fi imposibilă. Deficitul de Fe determină **anemie**.

Cobaltul intră în componenţa vitaminei B_{12}.

Deficitul de **iod** determină dereglări ale tiroidei.

Zincul reprezintă o parte componentă a multor enzime, printre care şi **carboanhidraza**, catalizator al reacţiei de combinare a CO_2 cu H_2O, la nivelul capilarelor venoase şi eliberarea rapidă a CO_2 la nivelul alveolelor pulmonare. Carboanhidraza este prezentă şi în celulele tubului renal, în celulele epiteliale ale multor glande, în mucoasa gastrointestinală. Zincul este un **component al lactic-dehidrogenazei**, deci intervine în conversia acidului lactic în acid piruvic, şi component al unor **peptidaze**, deci, intervine în digestia unor proteine la nivelul tubului digestiv. Deficitul de Zn determină ulceraţii ale pielii, deprimă răspunsul imun şi determină hipogonadism.

Deficitul de **cupru** determină anemie, modificări ale procesului de osificare şi, probabil, hipercolesterolemie.

Deficitul de **crom** măreşte rezistenţa ţesuturilor la insulină.

Deficitul de **fluor** măreşte frecvenţa cariilor dentare.

Magneziul se află într-o cantitate egală cu circa 1/6 din cantitatea K^+ în interiorul celulei, funcţionează ca un **catalizator** al multor reacţii intracelulare, legate în special de metabolismul glucidelor.

În mediul extracelular, Mg se află în cantitate redusă. Creşterea concentraţiei Mg^{++} din LEC deprimă activitatea SNC (sedativ) şi diminuează contracţia muscula-

ră. Acest ultim efect poate fi blocat prin administrarea Ca^{++}. Concentraţiile scăzute ale Mg din LEC provoacă o **iritabilitate** a SNC, **vasodilataţie** periferică şi **aritmii cardiace.**

Lipsa microelementelor este rar întîlnită, deoarece ele se găsesc, de regulă, în alimente.

Excesul unor microelemente poate deveni toxic pentru organism. De exemplu, **excesul de Fe** determină **hemocromatoză;** excesul de **Cu** provoacă leziuni ale creierului, iar excesul de **Al** provoacă **demenţă** care aminteşte de boala Alzheimer.

Obezitatea

Obezitatea reprezintă o problemă majoră a sănătăţii, deoarece este asociată cu creşterea frecvenţei unor boli (cardiovasculare, ale veziculei biliare, diabetul etc.); de asemenea, rata de mortalitate este crescută.

Obezitatea se instalează atunci cînd aportul de energie pe cale alimentară depăşeşte consumul energetic. Cauzele obezităţii sînt multiple şi ele au fost prezentate parţial la reglarea consumului de alimente.

Obezitatea poate fi şi de **origine psihogenă,** în sensul că un om sănătos trebuie să stea la masă de 3 ori pe zi, creîndu-şi de fiecare dată starea de saţietate. Deseori copiii sînt forţaţi de către părinţi să consume cantităţi mari de alimente şi acest obicei rămîne încetăţenit pentru toată viaţa. Unii oameni pentru a ieşi dintr-o situaţie stresantă (boli, moartea persoanelor apropiate sau unele depresiuni nervoase) consumă foarte multă hrană.

Obezitatea poate fi şi **de natură genetică,** în sensul că **centrul foamei şi al saţietăţii** pot fi aranjaţi să funcţioneze la un alt nivel, decît norma; sau **factorii psihici ereditari** care măresc pofta de mîncare.

Sînt cunoscute **anomalii genetice privind metabolismul lipidelor.** De exemplu, unele suşe de şobolani sau şoareci obezi prezintă **cantităţi reduse de lipază hormonosenzitivă.** La unii şoareci obezi s-a constatat că **ţesutul adipos brun răspunde mai slab acţiunii catecolaminelor** de a decupla fosforilările oxidative alimentele fiind utilizate cu un randament mai mare decît al animalelor normale. În alte cazuri, s-a constatat o **diminuare a tonusului SN simpatic,** de natură centrală, care inervează ţesutul adipos. Defecte similare se pot întîlni şi la oameni.

Un individ poate fi considerat obez atunci cînd peste **20%** din greutatea corporală a unui **bărbat** este constituită din lipide; **la femei,** această valoare fiind de **18–24%.** O corelaţie mai bună se observă între greutatea şi suprafaţa corporală (indicele Quetelet). Valoarea normală a indicelui este de 20–25 kg/m^2.

Inaniţia şi subnutriţia

Inaniţia reprezintă opusul obezităţii, cînd organismul animal supravieţuieşte o anumită perioadă, pe seama substanţelor de rezervă sau chiar de constituţie proprii. Inaniţia poate fi provocată atît de lipsa alimentelor, cît şi de factori psihici sau afecţiuni hipotalamice, ce pot induce hipofagie accentuată sau afagie.

La unele specii de animale, inaniţia apare ca o condiţie normală de viaţă; este **inaniţie naturală.** Astfel, peştii migratori (somonul) în timpul migraţiilor nu se hrănesc, energia necesară întreţinerii actelor fiziologice eliberîndu-se din catabolismul substanţelor endogene.

Fenomene asemănătoare au loc şi în perioada de hibernare a unor animale sau de metamorfoză la insecte.

Nevertebratele şi vertebratele inferioare sînt mai rezistente la lipsa alimentelor decît homeotermele.

În privinţa timpului de supravieţuire în inaniţie există variaţii între specii: la păsări – vulturul trăieşte fără hrană 30 de zile; raţa – 15, găina – 14, iar vrabia o zi; la mamifere – porcul trăieşte fără hrană 34 de zile, pisica – 20, iepurele – 13 zile. În cadrul aceleiaşi specii rezistenţa este cu atît mai mare cu cît subiectul este mai în vîrstă. S-a constatat un caz cînd un individ obez, aflat în inaniţie, consumînd doar apă, a rezistat timp de 8 luni.

Subnutriţia. Au fost efectuate numeroase studii pe subiecţi voluntari, ţinuţi la o alimentaţie insuficientă din punct de vedere caloric. În experimentul lui Keys, în care aportul energetic de 3490 kcal a fost redus timp de 24 de săptămîni la 1570 kcal, s-a constatat o scădere în greutate (cu 25%), cu simptome de degradare fizică şi intelectuală: atrofie musculară marcată; menţinerea constantă a presiunii arteriale şi reducerea frecvenţei cardiace (35 pulsaţii/minut), apariţia edemelor prin hipoproteinemie; tulburări în analizatorii auditivi şi vizuali; depresiune cu dispariţia interesului faţă de mediu, iritabilitate mărită şi pierdere a libidoului.

În decursul experimentului, senzaţia de foame se accentuează progresiv, apoi dispare. Sistemul endocrin este de asemenea afectat. Hipofiza şi tiroida intră în hipofuncţie. Metabolismul bazal se reduce la 20 kcal/m^2/oră. Bilanţul azotat e negativ.

Realimentarea progresivă a dus, în curs de 3 luni, la înlăturarea tulburărilor semnalate.

În inaniţie, organismul utilizează în mod preferenţial glucidele. Deoarece rezervele de glucide sînt reduse, epuizîndu-se în condiţii de subnutriţie în cca 24–48 ore (fig. 395), cea mai importantă sursă folosită în aceste condiţii e reprezentată de lipidele din ţesutul adipos. Lipidele din alte ţesuturi, cum ar fi cel muscular, nu sînt utilizate decît imediat după moarte.

Proteinele corporale sînt utilizate în tot cursul inaniţiei, iniţial mai intens, apoi mai lent, iar în stadiile premergătoare morţii se intensifică consumul.

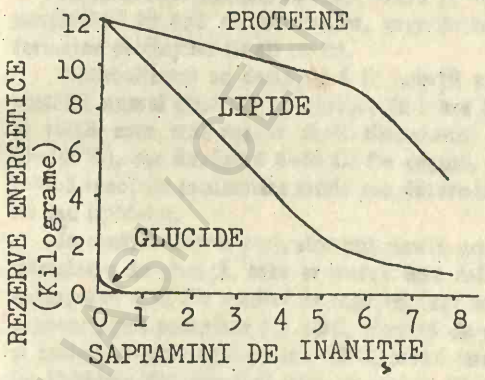


Fig. 395. Efectul inaniţiei asupra depozitelor alimentare din corp (Guyton)

Consumul iniţial intens al proteinelor serveşte ca sursă de materie primă pentru gluconeogeneză. Totuşi, utilizarea proteinelor scade odată cu prelungirea zilelor de inaniţie, deoarece pierderea a 1/3–1/2 din totalul proteinelor duce la moartea organismului. În perioada iniţială a inaniţiei, creierul, hematiile şi zona medulară a rinichiului continuă să utilizeze glucoza ca sursă energetică primară; în acest caz ea provine din proteine prin funcţia gluconeogenetică a ficatului şi într-un grad mai re-

dus a rinichiului şi din glicerolul produs în cursul mobilizării lipidelor din ţesutul adipos. Proteinele provin din muşchi. Mobilizarea acestor substanţe este determinată, printre altele, de hipoinsulinemie şi hiperglucagonemie stabilite în decursul inaniţiei şi a subnutriţiei.

Odată cu mărirea numărului de zile de inaniţie, ficatul intensifică producţia de corpi cetonici, care pot fi utilizaţi şi de sistemul nervos central ca sursă energetică. În felul acesta consumul de proteine din rezervele corpului este diminuat.

Subnutriţia poate fi cauzată uneori doar de lipsa unor principii alimentare, cum ar fi proteinele, acizii graşi, vitaminele etc. Pe plan mondial, în cadrul problemei alimentaţiei, un loc special îl ocupă lupta pentru asigurarea necesarului minim de proteine. Conform datelor F. A. O. 50% din populaţia globului este subnutrită, în timp ce în ţările dezvoltate creşte frecvenţa bolilor cardio-vasculare, determinate de supraalimentaţie.

Deficitul de vitamine în subnutriţie. Rezervele de vitamine din organism, în special cele hidrosolubile – vitaminele din grupa B şi vitamina C – sînt destul de reduse. Ca urmare, după cca o săptămînă de subnutriţie, încep să apară deficienţe uşoare, care se accentuează cu trecerea timpului de subnutriţie, devenind severe după cîteva săptămîni. Este evident că aceste deficienţe pot conduce la debilităţi şi la moarte.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul XXVIII

Poikilotermia, homeotermia şi heterotermia

Sub raportul temperaturii corporale organismele animale se împart în homeoterme (păsările şi mamiferele), adică organismele, care prezintă capacitatea de a-şi menţine temperatura corpului în limite normale, programate genetic, independent de variaţiile termice ale mediului ambiant şi organismele **poikiloterme** (nevertebratele, peştii, batracienii şi reptilele), care îşi modifică temperatura internă în funcţie de temperatura mediului, menţinîndu-se la valori uşor superioare (2–3°C) acestuia. Alături de homeo- şi poikiloterme, se situează grupa animalelor **heteroterme**, unde prin convenţie au fost incluse unele păsări şi mamifere, care pot regla temperatura corpului prin mecanisme fiziologice, dar în anumite perioade ale anului abandonează homeotermia, trecînd la stadiul animalelor poikiloterme.

Temperatura reprezintă factorul de mediu, care exercită cea mai puternică influenţă asupra proceselor biologice fundamentale – procesele metabolice, şi prin intermediul acestora, asupra tuturor celorlalte procese şi fenomene biologice. Într-adevăr, ridicarea temperaturii determină creşterea energiei cinetice a moleculelor care reacţionează şi prin aceasta intensifică rata reacţiilor chimice.

Van't Hoff (1898) a enunţat o regulă empirică, conform căreia creşterea temperaturii cu 10°C intensifică viteza reacţiilor de 2–3 ori. Se admite că la poikiloterme, cel puţin în cazul anumitor limite termice, procesele biologice se supun acestei reguli.

Compensarea termică la poikiloterme

La poikiloterme, mecanismele de compensare termică pot fi împărţite în **mecanisme biochimice, neuroendocrine şi comportamentale.**

Adaptări biochimice. În acest cadru se urmăresc în special modificările privind conţinutul în apă al ţesuturilor, organizarea lipidelor, structura proteinelor şi formarea produşilor finali toxici.

Metabolismul se desfăşoară în soluţii apoase, de unde rezultă că viaţa este posibilă numai cînd apa se găseşte în stare lichidă. În realitate, domeniul termic al vieţii este mai îngust decît diapazonul termic pentru apa în stare lichidă (0–100°C), rar depăşind 0–50°C. De regulă, temperaturile extreme acestor limite inhibă reacţiile enzimatice vitale sau determină modificări ireversibile ale proteinelor sau lipidelor.

În mediile foarte reci, sînt cunoscute unele modalităţi de **prevenire a formării cristalelor de gheaţă**, care ar putea leza celulele prin rupturi mecanice sau prin extragerea apei din mediul de reacţie, fapt ce ar determina o creştere puternică a concentraţiei soluţiilor din LEC, urmată de deshidratarea celulară. Astfel midiile şi scoicile supravieţuiesc la –22°C, avînd circa 75% din apă sub formă îngheţată, iar lichidele din ţesuturi ating concentraţii ce depăşesc de 4 ori valorile normale. Toleranţa la salinitatea crescută pare a fi determinată de faptul că **apa intracelulară** se află în special sub formă **legată**; într-adevăr, în timp ce la majoritatea

organismelor, celulele conţin cca 4,5% apă sub formă legată, la Mytilus (midie), în medii foarte reci, această valoare se ridică la 20%, formă de apă care este incapabilă de a fi extrasă pe cale osmotică.

Efectul nociv al temperaturilor joase poate fi evitat prin **modificarea punctului de congelare,** prin sinteza şi acumularea substanţelor crioprotectoare **(antigel).** Astfel, la larvele himenopterului canadian Bracon cephi, cu cele mai joase temperaturi tolerate de metazoare (−40°C), s-a identificat în corpul animalului, ca soluţie antigel, o soluţie formată din **glicerol şi sorbitol.** Odată cu scăderea temperaturii mediului apare glicerolul din glicogen, pe care îl resintetizează odată cu revenirea temperaturii la valoare normală.

Peştii din apele puţin adînci din fiordurile Labradorului înoată în apele îngheţate la temperatura de −1,7 — −1,8°C, protejaţi de o soluţie sintetizată iarna şi care dublează concentraţia osmotică a lichidelor corporale. La diverse grupe de peşti au fost identificate diferite substanţe osmotice. De exemplu, la peştii din zona temperată, aclimatizarea la temperaturi joase determină chiar scăderea electroliţilor plasmatici, deşi osmolalitatea totală creşte pe seama substanţelor organice cu moleculă mică. La Fundulus acest rol e îndeplinit de **glucoză.** La peştii polari cresc **proteinele** sau **glicoproteinele.** Glicoproteinele unor peşti antarctici prezintă o greutate moleculară de cca 21 500, avînd ca şi glicerolul multe grupări hidroxilice, de activitatea cărora este legată proprietatea de antigel a acestor substanţe.

În vederea compensării termice, prezintă importanţă şi **modificările în structura lipidelor,** în special ale celor din membranele celulare. Într-adevăr, lipidele speciilor ce trăiesc la diferite latitudini, prezintă o compoziţie diferită. Astfel, salmonidele din apele nordice ale Pacificului, au lipide cu punct de topire inferior lipidelor extrase de la organismele ce trăiesc în zonele sudice.

Lipidele, în afara participării lor în structura membranelor celulare, ar putea îndeplini un rol esenţial în reacţiile enzimatice. Multe enzime mitocondriale conţin lipide ca parte esenţială a structurii lor. De exemplu, succindehidrogenaza carasului auriu, aclimatizat la 5°C sau 25°C, prezintă mari variaţii. În timpul aclimatizării la rece se sintetizează unele bioenzime (izoenzime), care sînt mai bine adaptate pentru cataliză la temperaturi joase.

La temperaturi extreme pot apare diverşi metaboliţi, ce pot altera protoplasma, grăbind procesul letal. În ţesuturile lezate au fost identificate diverse substanţe toxice, precum **histamina,** ce intensifică permeabilitatea celulelor, sau **tromboplastina,** ce coagulează proteina.

Mecanisme neuroendocrine. Moartea termică a organismelor pluricelulare pare a fi cauzată în ultima instanţă de afectarea funcţionării SNC, urmată de dispariţia unor reflexe vitale ca respiraţia şi ritmul cardiac. La Raja, s-a constatat că odată cu creşterea temperaturii mediului, automatismul cardiac, sinapsele mioneuronale şi mişcările peristaltice ale intestinului au fost mai afectate comparativ cu muşchii striaţi.

Temperatura joasă blochează iniţial reflexele condiţionate, după care urmează cele necondiţionate şi conductibilitatea nervului.

Cu ajutorul potenţialelor evocate, s-a putut constata că la peşti apare o adaptare a funcţionării SN în urma transferării lor din ape la temperatura de 10°C în ape la 4°C.

Sistemul endocrin este de asemenea implicat în compensarea termică. Ritmul sezonier al activităţii endocrine de la poikiloterme, ar putea sta la baza procesu-

lui de aclimatizare. Carasul menţinut în laborator în condiţii de temperatură constantă este mai rezistent vara la căldură şi iarna la frig (Hoar). Modificările compensatorii în funcţia sistemului neuroendocrin, observate la poikilotermele evoluate, joacă un rol semnificativ în compensarea termică.

Reglarea comportamentală

D. p. d. v. filogenetic, reglarea comportamentală reprezintă un mecanism vechi, care poate fi declanşat prin excitarea termoreceptorilor. La poikilotermele terestre, termoreglarea comportamentală (adăpostirea, deplasarea în locuri mai calde, gregarismul, modificări posturale etc.) prezintă importanţă deosebită în vederea evitării temperaturilor extreme sau pentru creşterea temperaturii corporale, necesare efectuării anumitor acte. La unele poikiloterme **termosenzorii** sînt foarte bine **dezvoltaţi.** De exemplu, termosenzorii din zona capului şerpilor cu clopoţei pot decela diferenţe termice de ordinul 0,001–0,005°C, sensibilitate folosită atît pentru detectarea prăzii, cît şi pentru orientarea spre zonele calde sau reci.

După Dajoz, poikilotermele se împart în 3 categorii: **cicloterme, chimioterme şi helioterme.**

Ciclotermele au temperatura corpului apropiată de temperatura mediului înconjurător.

Chimiotermele au posibilitatea de a-şi ridica temperatura corpului printr-o intensă **activitate musculară.** De exemplu, fluturii din familia sfingidelor, înainte de a-şi lua zborul, realizează temperatura necesară acestui act, prin **bătaia pe loc a aripilor.** Tot chimioterme sînt şi albinele sau femelele de piton în timpul incubării ouălor.

Heliotermele sînt reprezentate prin numeroase insecte şi reptile, care **se încălzesc la soare,** adoptînd o poziţie care asigură o expunere optimă acţiunii razelor solare.

Reglarea comportamentală este asociată şi cu variaţiile coloritului pielii, care, în vederea unei absorbţii maxime a energiei solare, se închide la culoare prin activitatea cromatoforilor.

Filogenia homeotermiei

Din cele cîteva exemple, expuse în continuare, vom vedea că reacţiile fiziologice de bază, utilizate de homeoterme în vederea termoreglării, se regăsesc în diferite grade de dezvoltare şi la unele poikiloterme.

În special la numeroase **reptile, temperatura** corpului **poate fi menţinută** constantă **prin reacţii comportamentale asociate cu** 4 reacţii fiziologice: **termogeneza metabolică; reacţiile cardio-vasculare; culoarea pielii; evaporarea apei** prin piele sau suprafaţa respiratorie. Gradul de dezvoltare a fiecărei modalităţi fiziologice depinde de specie, dimensiunea lor corporală şi de condiţiile mediului.

Metabolismul energetic la poikiloterme, se modifică în acelaşi sens cu temperatura mediului înconjurător, adică, scade la temperatura joasă a mediului şi creşte la temperatura ridicată, deci, invers faţă de homeoterme (fig. 396). Totuşi, numeroase cercetări au constatat că metabolismul poikilotermelor nu se supune într-un mod riguros regulii Van't Hoff, din cauza adaptării la temperatură a acestor

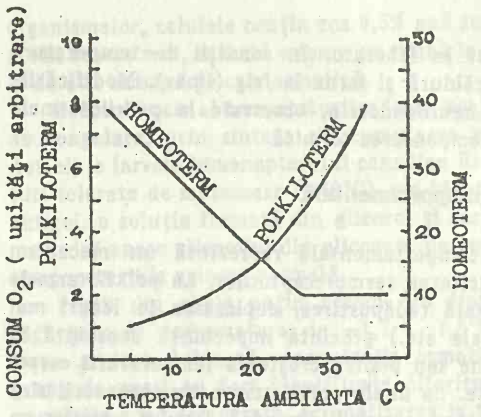


Fig. 396. Relaţia dintre consumul de O_2 şi temperatura mediului la poikiloterme şi homeoterme

animale. De exemplu, dacă peştii marini sînt trecuţi de la o temperatură mai joasă la o temperatură mai ridicată cu 10°C, la început consumul de O_2 creşte corespunzător regulii Van't Hoff, după care începe să scadă, sugerînd astfel că poikilotermele pot să-şi menţină metabolismul energetic constant într-un interval termic îngust.

Utilizarea metabolismului energetic, în vederea termoreglării, se observă la femela de piton, care în timpul incubării ouălor reuşeşte să menţină temperatura corpului, de cca 33°C, care depăşeşte cu 7,3°C temperatura mediului prin **contracţii musculare spasmodice.** Acest mod de comportare aminteşte de termogeneza cu frison a homeotermelor. La şopîrle, acest mecanism nu funcţionează. Termogeneza cu frison o regăsim la albine, acestea reuşind să menţină temperatura din stup în jurul valorii de 32°C prin bătăile aripilor.

Modificarea termolizei prin sistemul circulator, întîlnită la homeoterme, se regăseşte şi la unele poikiloterme. De exemplu, iguana din insulele Galapagos menţine ziua temperatura corpului în jurul valorii de 37°C prin reacţii comportamentale. Ea se hrăneşte cu algele din apă, unde temperatura este cu 10–15°C inferioară celei de pe uscat. Diminuarea termolizei în timpul scufundării se realizează prin **scăderea irigaţiei cutanate,** produsă prin vasoconstricţie periferică şi bradicardie. La iguana, aceste reacţii nu sînt declanşate de centrii termoreglatori hipotalamici, ci reprezintă răspunsuri reflexe sau locale.

Conservarea temperaturii corpului prin **mecanismul circulaţiei sîngelui în contracurent,** observat la extremităţile nude ale unor homeoterme, se observă şi la unele poikiloterme. De exemplu, la **ton,** la care temperatura corpului este cu 10°C superioară apei, există de fiecare parte a corpului cîte 2 perechi de artere şi vene, între care există o reţea admirabilă. Acest ansambu vascular funcţionează ca un schimbător de căldură în contracurent, împiedicînd pierderea căldurii corpului: căldura generată în corp nu ajunge la branhii, unde ar putea fi pierdută în mediul exterior, ci este cedată sîngelui venos, care se reîntoarce în corp.

Termoliza prin evaporarea apei poate fi controlată într-un grad oarecare şi la unele poikiloterme. De exemplu, Rana catesbiana poate controla rata de evaporare a apei. Activitatea secretorie a glandelor mucoase tegumentare se află sub controlul SN, rata de secreţie variind direct proporţional cu temperatura internă şi cu temperatura ariei hipotalamice.

La majoritatea reptilelor, **frecvenţa respiratorie** creşte odată cu ridicarea temperaturii corpului, ceea ce accentuează deperdiţia termică prin evaporarea apei de pe căile respiratoare.

Din cele relatate, se constată că unele poikiloterme, în special reptilele, utilizează multe mecanisme fiziologice termoreglatoare, care sînt folosite de homeoterme (păsările şi mamiferele). Totuşi, trebuie să remarcăm că diferite reptile îşi

reglează temperatura corpului în mod diferit, prezentînd variaţii sezoniere şi diurne. De asemenea, termogeneza metabolică, ca proces reglator, joacă un rol minor sau lipseşte. Reptilele diferă de homeoterme prin lipsa centrilor termoreglatori hipotalamici şi prin imposibilitatea de a-şi menţine temperatura ridicată a corpului în mod continuu. De asemenea, le lipseşte o termoizolare sub formă de pene sau blană. Totuşi strămoşii reptilelor au utilizat toate mecanismele de bază, care au fost perfecţionate ulterior în decursul evoluţiei păsărilor şi mamiferelor. În felul acesta **au apărut homeotermele** adevărate.

HOMEOTERMIA

Homeotermia, asigurînd o independenţă mai mare decît variaţiile termice ale mediului şi oferind condiţii de desfăşurare unor activităţi fiziologice şi biologice intense (la diferite temperaturi ambiante), **se realizează prin echilibrarea** controlată a **proceselor** de producere a căldurii – **termogenetice** – cu cele de pierdere a căldurii – **termolitice.**

La mamiferele euteriene, **temperatura centrală** (internă) a corpului variază (după specie) între 36–39°C, la păsări între 39–42°C, iar la monotreme şi marsupiale între 30–35°C. Numeroase homeoterme sînt virtual poikiloterme la naştere. Şobolanul devine perfect homeoterm după 73 de zile. O situaţie similară este regăsită şi la multe păsări.

Incapacitatea termoreglării la naştere reprezintă o adaptare în vederea unei dezvoltări rapide cu o cheltuială energetică minimă. Odată cu creşterea dimensiunilor animalului, pierderile de căldură pe unitate de greutate corporală devin tot mai mici, se dezvoltă sistemele fiziologice termoreglatoare şi învelişurile izolatoare (blana, pene), necesare homeotermiei.

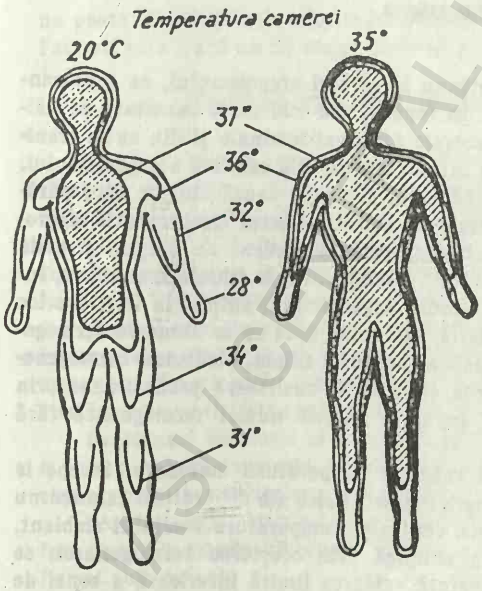


Fig. 397. Izotermele corporale la diferite temperaturi ale camerei (Din Baciu)

Temperatura de la suprafaţa corpului uman **(externă)** este cu 0,5°C inferioară celei centrale (36,5°C în axilă) şi prezintă variaţii mari de la un teritoriu la altul în funcţie de suprafaţa expusă, temperatura ambiantă şi intensitatea reacţiilor adaptative circulatorii cutanate (fig. 397).

De asemenea, temperatura corpului suferă variaţii circadiene, fiind minimală în jurul orei 4–6 şi maximă în jurul orei 18 (fig. 398). La femei se întîlnesc oscilaţii ale temperaturii corpului în cursul ciclului ovarian. Odată cu ovulaţia temperatura corpului creşte cu 0,4–0,5°, uneori cu 1°C

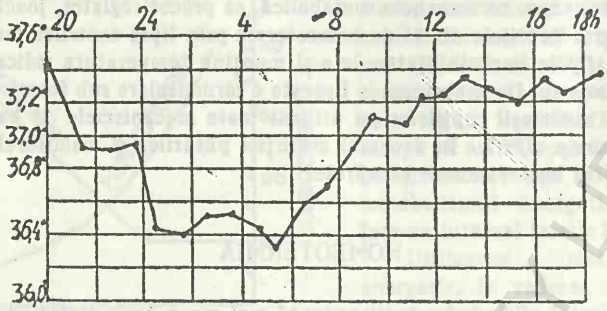


Fig. 398. Variaţiile circadiene ale temperaturii rectale la om

şi chiar mai mult, menţinîndu-se ridicată în tot timpul persistenţei corpului galben, din cauza secreţiei de progesteron. Această modificare, sincronă cu ovulaţia, constituie un test de precizare a datei ovulaţiei, care prezintă importanţă pentru stabilirea perioadei fertile a femeii.

După cum am relatat mai sus, la homeoterme, menţinerea temperaturii corpului are loc prin echilibrarea proceselor termogenetice cu procesele termolitice (fig. 398). În condiţiile bazale, cantitatea de căldură produsă de corp ar putea urca temperatura corpului cu cca 1°C/oră, dacă n-ar exista mecanisme de termoliză.

Termogeneza

Căldura este generată în mod continuu la nivelul organismului, ea reprezentînd produsul final al metabolismului. În repaus, cea mai mare cantitate de căldură se produce la nivelul organelor viscerale toraco-abdominale şi din cutia craniană. Aceste organe participă cu 70% la întreaga producţie calorică a organismului. Ficatul produce circa 20% din totalul căldurii, din care cauză sîngele care părăseşte ficatul depăşeşte cu 1–2°C temperatura rectală. Restul temperaturii se produce în muşchi şi tegument. În repaus, temperatura produsă de muşchi şi piele este de cca 20%. În efort fizic, producătorii principali devin fibrele musculare. Intensificarea termogenezei, în cazul expunerii organismului animal la frig, are loc atît pe seama sistemului muscular somatic, alcătuind ceea ce se numeşte **termogeneză cu frison**, cît şi a viscerelor, inclusiv a ţesutului adipos, alcătuind **termogeneza fără frison**. La păsări, termoreglarea chimică se realizează predominant prin termogeneză cu frison, iar pisica şi iepurele posedă numai termogeneză fără frison.

Creşterea termogenezei, în cazul scăderii temperaturii ambiante, începe la acea valoare termică, la care mecanismele reglării fizice ale deperdiţiei calorice nu mai pot asigura menţinerea temperaturii centrale. Temperatura mediului ambiant, la care se declanşează termoreglarea chimică prin creşterea termogenezei, se numeşte **temperatura critică**. Ea reprezintă valoarea limită inferioară a zonei de neutralitate termică, care pentru omul îmbrăcat este de 20–22°C, iar pentru cel dezbrăcat 26–30°C. În zona termică neutră valoarea termogenezei este minimă; ea

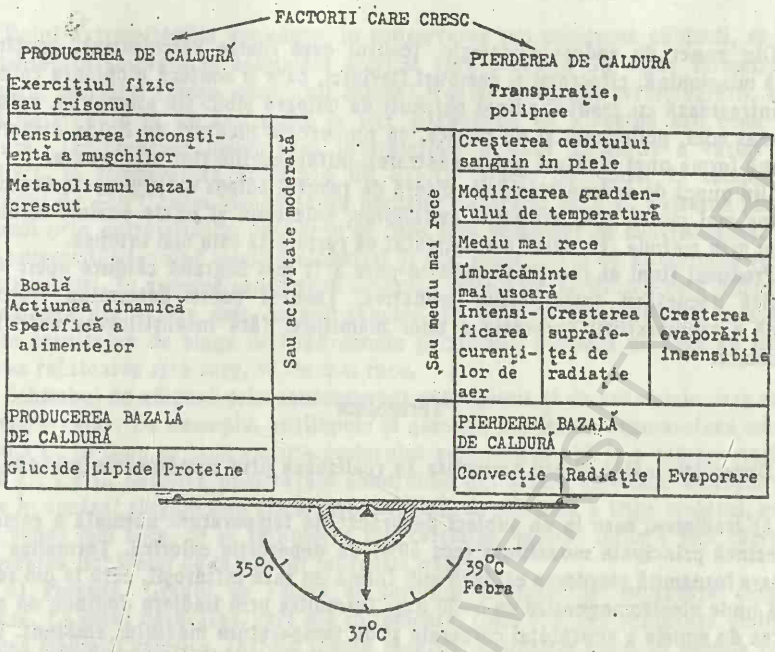


Fig. 399. Balanța termogenezei și a termolizei

nu poate fi redusă sub valorile bazale. În efort fizic calorigeneza crește de 18 ori. Factorii care joacă un rol major în termogeneză sînt indicați în fig. 399.

Țesutul adipos brun, un țesut special al mamiferelor

Din cele relatate rezultă că toate organele generează căldură ca produs final al reacțiilor metabolice, dar mamiferele, și numai ele, posedă un organ termogen special, denumit **țesutul adipos brun.** Acest țesut este mai bine dezvoltat și fiind mai activ la multe mamifere nou-născute (inclusiv la om) la mamiferele adaptate la temperaturi joase și la animalele hibernante în momentul trezirii. El reacționează la răcirea temperaturii corporale prin generarea într-un mod exploziv a căldurii.

Țesutul este plasat într-un mod strategic, în zona gîtului și regiunea toracică, în apropierea vaselor mari, iar căldura generată este rapid înmagazinată de sînge și transportată spre acele organe (creier, inimă), a căror temperatură ridicată este vitală pentru activitatea animalelor homeoterme.

Excitantul fiziologic al țesutului adipos brun este **noradrenalina.** El prezintă o foarte bogată inervație simpatică, care în urma excitării activează adenilatciclaza, prin care se declanșează oxidarea rapidă a lipidelor.

Țesutul adipos brun a fost descris prima dată la marmotă – Muris alpinus și a fost denumit **glanda hibernală.** Rolul care i s-a atribuit în hibernare a fost confirmat abia recent.

BCU BIBLIOTECA CENTRALĂ UNIVERSITARĂ LIBRARY

Din punct de vedere histologic, ţesutul este foarte vascularizat, conţinînd multă mioglobină, citocromi şi compuşi flavinici, care îi conferă o culoare cafenie, ce contrastează cu ţesutul adipos obişnuit de culoare albă. De asemenea, celulele sînt mai mici, poligonale şi nu sferice, cu numeroase picături de lipide dispersate (nu sub forma unei picături unice, centrale); mitocondriile sînt numeroase.

Din punct de vedere biochimic diferă de ţesutul adipos obişnuit prin faptul că conţine mai multă apă, proteine, fosfolipide, colesterol şi unele enzime mitocondriale; prin metoda „in vitro" s-a constatat că respiraţia este mai intensă.

Produsul final al reacţiilor chimice pare a fi mai degrabă **căldura** decît ATP, datorită decuplării fosforilărilor oxidative. Ţesutul poate determina ridicarea bruscă a temperaturii corporale a unor mamifere, fără intensificarea activităţii musculare.

Termoliza

Deperdiţia căldurii sau termoliza se realizează prin următoarele procese fizice.

1) **Iradierea,** care la un subiect dezbrăcat, la temperatura normală a camerei, reprezintă principala modalitate (cca 60%) de deperdiţie calorică. Termoliza prin iradiere înseamnă pierderea căldurii sub formă de raze infraroşii, care la om reprezintă unde electromagnetice de 5–20 μm. Termoliza prin iradiere depinde de capacitatea de emisie a suprafeţei corporale şi de temperatura mediului ambiant. Dacă temperatura corpului este mai mare decît a mediului ambiant, o mai mare cantitate de căldură este iradiată de corp, decît absorbită din mediul înconjurător (toate corpurile care emit anumite radiaţii pot să le şi absoarbă). Gradientul termic între suprafaţa corpului şi mediul înconjurător, poate fi modificat prin mecanisme fiziologice, care modifică temperatura pielii şi anume:

a) **Irigarea cutanată.** Prin modificarea irigaţiei pielii, temperatura tegumentului poate oscila la om între 15°C (în cazul expunerii la frig) şi valoarea temperaturii centrale. Răcirea tegumentului asociată cu creşterea tonusului simpatoadrenal, produce vasoconstricţie cutanată, reducînd debitul circulator la 0,2 ml/minut/100 g.

În cursul vasodilataţiei active din tegumentul degetelor, sub acţiunea substanţelor vasodilatatoare sau prin scăderea tonusului vasoconstrictor, debitul circulator cutanat poate ajunge la 120 ml/min/100 g. Rezultă că circulaţia cutanată poate fi modificată de 600 ori. În felul acesta, degetele pot funcţiona ca un radiator foarte eficace de căldură.

La bovine, variaţiile vasomotorii, cauzate de temperatură, apar şi în zonele **coarnelor,** acestea, alături de alte funcţii, avînd şi **rol termoreglator.**

b) **Modificarea volumului sangvin.** Un om neaclimatizat îşi poate mări volumul sangvin cu cca 10% după 2–4 ore de expunere la cald. Creşterea volemiei se realizează prin pătrunderea în circulaţie a lichidului din ţesuturi, în special din piele, muşchi şi ficat; elementele figurate pătrund din splină. Hematocritul şi concentraţia proteinelor plasmatice scad.

c) **Creşterea vitezei de circulaţie a sîngelui.** Creşterea debitului cardiac determină o mărire a vitezei de circulaţie a sîngelui prin vasele dilatate din piele. În felul acesta creşte transportul de căldură din interiorul corpului spre suprafaţa lui, intensificîndu-se deperdiţia excesului caloric.

Rolul extremităţilor denudate, în conservarea sau pierderea căldurii, se pune cu deosebită acuitate la animalele arctice, care prezintă un strat termoizolator puternic dezvoltat (blana, paniculul adipos). Pentru a fi utile termoreglării, extremităţile trebuie să fie rezistente la frig şi capabile de a reţine sau ceda rapid căldura. Temperatura membranei interdigitale a unui pescăruş a variat între 0°–4,9°C la temperatura ambiantă de –16°C; cîinele de sanie, la temperatura mediului de –30°C, avea temperatura perniţei piciorului de 0°C. **Evitarea pierderii căldurii** prin extremităţile denudate **se face prin schimbul în contracurent.** Arterele extremităţilor sînt localizate central şi sînt înconjurate de numeroase vene cu pereţi subţiri. În vederea conservării căldurii, circulaţia periferică este diminuată, iar căldura din artere este cedată venelor. În vederea intensificării termolizei, creşte cantitatea de sînge ce irigă zonele periferice, moment ce face ca sîngele, care se reîntoarce spre corp, să fie mai rece.

Schimbul de căldură prin contracurent este folosit şi de animalele care trăiesc în zonele calde. De exemplu, antilopele şi gazelele pot tolera temperatura corpului de 46,5°C, în timp ce temperatura creierului este menţinută la o temperatură mai mică cu 2,9°C, datorită unei reţele admirabile din artera carotidă. Această reţea pune în contact sîngele cald din artera carotidă, ce urmează a iriga creierul, cu sîngele venos mai rece, ce se reîntoarce din cavitatea nazală, unde a fost răcit prin evaporarea lichidelor de la nivelul mucoasei nazale.

d) **Postura.** Gradul de răcire al corpului depinde de suprafaţa corporală expusă. La omul dezbrăcat, care stă în picioare, circa 85% din suprafaţa pielii este expusă iradierii calorice. Într-un mediu încălzit, animalele dorm în poziţia relaxată, mărind suprafaţa de iradiere; la frig, poziţia ghemuită reduce suprafaţa totală corporală, îndeosebi toracele şi abdomenul.

La homeotermele din diverse zone climatice, **mărimea suprafeţei corporale** este adaptată funcţiei de termoreglare. După **regula lui Bergman,** speciile homeoterme au talie mai mare în regiunile reci şi mai mică, în regiunile calde. Corpul animalelor mari, a căror suprafaţă corporală este mai mică, se răceşte mai greu decît cel al animalelor mici.

Regula lui Allen se referă la relaţia dintre **temperatura mediului şi dimensiunile extremităţilor corporale** ale mamiferelor: animalele care trăiesc în zone reci, au coada, urechile şi picioarele mai scurte, deci, o suprafaţă mai mică decît cele care trăiesc în zonele calde.

2) **Conducţia** reprezintă pierderea directă a căldurii din tegument, prin contactul direct al acestuia cu un corp, a cărui temperatură este inferioară.

Convecţia era considerată o modalitate de pierdere a căldurii în fluidele ambiante. Mişcarea aerului este denumită convecţie, iar pierderea căldurii prin curenţii de aer – deperditie calorică prin convecţie. Se consideră că convecţia nu reprezintă un factor special al termolizei, deoarece ea contribuie numai la conducţie sau iradiere (Hoar).

Pierderea căldurii prin conducţie se realizează şi în cazul imersiunii. Apa, avînd o căldură specifică mult mai mare decît a aerului, determină ca pierderile de căldură la temperatura apei de 20°C să crească de 200 ori comparativ cu pierderile de căldură prin aer. Din această cauză numai subiecţii cu un depozit abundent de grăsime subcutanată pot înota un timp îndelungat în apa rece. Stratul subcutanat de lipide, caracteristic mamiferelor, reprezintă unul din cei mai buni izolatori termici naturali ai organismelor, deoarece viteza lor de conducere termică este egală cu cca 1/4 din viteza altor organe. Animalele din zonele arctice au stratul de gră-

sime subcutanată mult mai abundent, ceea ce le permite menținerea temperaturii corporale normale.

Reducerea pierderii de căldură, realizată de penaj, păr și blană, se datorează faptului că acestea reține un strat de aer care este un rău conducător termic. Gradul de dezvoltare a penajului și a blănii este adaptat la condițiile termice. Modificările sezoniere ale eficacității termoizolatoare ale blănii animalelor arctice oscilează între 12–52%.

3) **Evaporarea apei.** Termoliza prin iradiere sau conducție este eficace numai la temperaturi joase, în timp ce evaporarea apei corporale constituie totdeauna un factor de pierdere a căldurii. Evaporarea unui gram de apă absoarbe o cantitate de 0,58 kcal. Deoarece un om chiar la temperatura normală a camerei pierde în 24 ore cca 500 ml apă prin tegument chiar în lipsa secreției sudorale și cca 350–400 ml prin vaporii din aerul expirat, rezultă o deperdiție totală de cca 600 kcal/24 ore prin evaporarea apei.

La temperaturi mai ridicate valoarea deperdiției calorice, prin evaporarea apei, în special din tegument, crește enorm. Viteza de evaporare a apei este influențată de gradul de umiditate a atmosferei. Un om poate să-și mențină temperatura corporală normală la o temperatură ambiantă de peste 100°C, cu condiția ca aerul să fie perfect uscat. Din contra, o temperatură a mediului ambiant de numai 50°C, dar într-o atmosferă umedă, determină o creștere rapidă a temperaturii corpului.

Cantitatea de sudoare, secretată în 24 ore, variază în limite foarte largi în raport cu funcția de termoreglare. Într-un mediu rece secreția este nulă; într-un mediu cu temperatură foarte ridicată, poate crește la 1,6 litri/oră la persoanele neadaptate și pînă la 3,5 l/oră la cei aclimatizați. Aclimatizarea se realizează prin proliferarea glandelor și creșterea hipotoniei sudorii. În funcție de debitul secretor, evaporarea totală a sudorii va absorbi peste 900 kcal/oră la subiecți neaclimatizați și respectiv 2000 kcal/oră la cei aclimatizați.

La animalele lipsite de glande sudoripare sau cu număr redus (cîine, bou, pisică, păsări) termoliza se realizează prin **polipnee termică**, care intensifică evaporarea apei de-a lungul suprafeței respiratorii superioare. În lipsa glandelor sudoripare, prin tegument se evaporă un volum apreciabil de apă, prin **perspirație insensibilă**, deoarece pielea nu este complet impermeabilă pentru apă.

Sub aspect evolutiv tegumentul a jucat un rol important în termoreglare cu mult înaintea apariției homeotermiei. La amfibii, straturile dermale intens vascularizate deservesc funcția respiratorie; la unele reptile, ele reprezintă un rezervor și un radiator termic, devenind la mamifere organul major al termoreglării. În toate cazurile relatate, se observă o vasodilatație periferică la cald și vasoconstricție la rece, prin care se modifică irigarea cutanată și posibilitatea de termoliză.

La om, cca 2% din pierderile calorice, se realizează prin căldura înmagazinată în materiile fecale și urină. Unele păsări, cînd au apă ad libitum, își umectează picioarele cu urină, care prin evaporare contribuie la scăderea temperaturii corporale.

Mecanismele centrale termoreglatoare au fost expuse la fiziologia hipotalamusului.

Heterotermele sînt animale homeoterme, care au programate genetic posibilitatea de a-şi modifica periodic actele fiziologice prin care, în funcţie de condiţiile extreme de viaţă, ele ajung la starea animalelor poikiloterme.

Păsările sau mamiferele foarte mici, pentru a-şi putea menţine homeotermia, deseori sînt nevoite să consume pe zi hrană egală cu greutatea lor. Avînd în vedere cheltuielile energetice mari, necesare homeotermiei şi locomoţiei, un număr redus de păsări de talie mică şi numeroase mamifere mici abandonează pentru un timp homeotermia şi devin pentru un timp animale poikiloterme. Perioada de hipotermie adaptativă nu trebuie considerată ca o homeotermie slab dezvoltată sau imperfectă, ci ca o stare adaptativă precis cronometrată, din care organismul poate ieşi prin termogeneză endogenă.

Hipotermia adaptativă poate fi divizată în cîteva tipuri, fără ca între ele să existe o limită de separaţie netă:

1) **Hipotermie superficială reglată (heteroterme nehibernante).** La acest grup, temperatura corpului, redusă şi reglată la un nivel mai coborît, variază în funcţie de specie şi temperatura mediului, fiind, în general, cu 10°C sub normotermie. Animalul poate fi letargic, dar, de regulă, este capabil de mişcări şi răspunsuri coordonate. Aşa se comportă **veveriţa şi cîrtiţa.** Tot în grupul heterotermelor nehibernante intră **unele chiroptere, furnicarul, bursucul, ursul european, ursuleţul spălător** etc.

2) **Hipotermia profundă** reprezintă animalele cu **amorţire zilnică** în perioada inactivităţii sau a somnului sau cu **amorţire sezonieră,** cînd **hibernează sau estivează.**

Între aceste grupe de animale există mai mult diferenţe cantitative decît calitative.

Estivaţia. În perioada de secetă şi căldură unele animale reacţionează printr-o stare de amorţeală, asemănătoare în multe privinţe cu cea de iarnă. Prin analogie cu hibernarea, această stare s-a numit **estivaţie** sau **somnul estival.** Din punct de vedere biologic fenomenul e considerat de mulţi cercetători ca fiind asemănător cu hibernarea propriu-zisă, caracterizîndu-se, ca şi aceasta din urmă, prin scăderea temperaturii corpului cu cîteva grade faţă de temperatura mediului, reducerea metabolismului general şi căderea într-o stare de toropeală (amorţire).

Hibernarea este un fenomen existent numai la anumite specii de animale, în general, de talie mică, la care raportul între suprafaţa corpului/greutatea corporală, este mare, determinînd o pierdere mai rapidă a căldurii decît la animalele mari. Temperatura internă a organismului care hibernează este cu numai 0,5–3°C mai ridicată decît a mediului înconjurător. Diminuînd temperatura corpului, scade **gradientul termic** între corp şi mediu, şi se reduce pierderea căldurii. Cei mai cunoscuţi hibernanţi aparţin ordinelor Insectivora, Chiroptera, Rodentia, iar dintre păsări, ordinului Caprimulgiforme.

Anestezia prin hipotermie şi hibernarea fiziologică

Dacă temperatura corporală a unui animal homeoterm adevărat e coborîtă adecvat, se instalează un efect anestezic. Acest tip de anestezie, foarte util în anumite intervenţii chirurgicale, poate fi obţinut prin imersia corpului într-o

baie de apă cu temperatura de 6–10°C, după o prealabilă anestezie uşoară, pentru a evita instalarea frisonului termic; temperatura corpului scade în aceste condiţii la 28°C. Se pot obţine şi temperaturi de 15–18°C, dar, la acest grad de hipotermie, este necesară o inimă artificială şi respiraţie artificială. Animalele de experienţă au fost răcite pînă la cca 0°C, dar revenirea din starea de hipotermie necesită respiraţie artificială şi o sursă calorică externă pentru reîncălzirea corpului.

Animalele care hibernează nu necesită nici un fel de asistenţă externă pentru revenire, constatîndu-se o diferenţă majoră între anestezia prin hipotermie şi hibernarea fiziologică.

Între anestezia prin hipotermie şi hibernare există cîteva diferenţe ecenţiale: 1) anestezia apare numai ca urmare a scăderii bruşte a temperaturii corpului. Hibernarea fiziologică, deşi apare, de regulă, iarna, este controlată de factorii interni, putînd apare, cum s-a constatat la Citellus, în perioadele regulate ale anului chiar dacă temperatura mediului se menţine artificial la 30–35°C. În perioada instalării hibernării, termogeneza corpului scade intens. La marmotă, în cazul temperaturii foarte joase, termogeneza scade cu peste 98% din valoarea bazală avută înaintea hibernării; 2) animalul narcotizat prin hipotermie necesită o sursă externă pentru încălzire; animalul ce hibernează se încălzeşte spontan, degajînd temperatura într-un mod exploziv în cantitate de 3000 kcal/m^2/24 ore, determinînd o creştere a temperaturii corpului cu cca 20°C într-o oră; 3) există mari diferenţe în privinţa modului de funcţionare a sistemului nervos. La homeotermele adevărate, respiraţia se blochează cînd temperatura corpului ajunge la 19°C, în timp ce la animalele hibernante, respiraţia continuă şi la temperatura corporală de 5°C sau chiar mai redusă. De asemenea, nervul izolat la şobolan (animal nehibernant), nu conduce semnale electrice la 9°C, în timp ce nervul de hamster (hibernant) conduce şi la o temperatură de sub 3,4°C. De asemenea, atriile îşi menţin automatismul la animalul hibernant şi la temperatura de 5°C, în timp ce la şobolan automatismul dispare la 16–18°C.

Un animal ce hibernează, deşi se află într-o stare apropiată animalelor poikiloterme, nu are sistemele termoreglatoare complet blocate; temperatur[illegible] nu urmează temperatura mediului, cînd aceasta se apropie de punctul de congel[illegible]. În acest moment animalul hibernant, se trezeşte şi devine homeoterm.

Hibernarea reprezintă, deci, o stare fiziologică, legată de evoluţia animalelor homeoterme în condiţii extreme.

În perioada hibernării, au fost puse în evidenţă o serie de **variaţii fiziologice.** Astfel, **temperatura corpului** este apropiată de cea a animalelor poikiloterme, pînă la apropierea limitei inferioare apropiate de congelare. Scăderea temperaturii corpului de la 32°C la 8°C, atunci cînd temperatura mediului e joasă, se instalează în cca 10 ore; la trezire, uscarea temperaturii corpului de la 4°C la 35°C se face mai rapid (4 ore).

Rata metabolică scade la 1/10–1/100 din nivelul bazal. Coeficientul respirator este foarte scăzut, fapt ce indică o mobilizare a lipidelor. În faza de pregătire pentru hibernare, coeficientul respirator este peste 1, din cauza transformării glucidelor în lipide.

Frecvenţa respiratorie la Citellus scade de la 100–200/min. la cca 4/min. şi este periodică.

Variaţii mari suferă aparatul cardio-vascular. **Frecvenţa cardiacă,** care la Citellus e de 200–300/min., scade la 10–20/min.; **presiunea sangvină** iniţial scade,

dar ulterior creşte, datorită vasoconstricţiei şi viscozităţii mărite a sîngelui. La unele rozătoare s-a observat o depozitare crescută a sîngelui în rezervoare sangvine (splină).

La unele specii de animale, **greutatea corporală** înaintea intrării în hibernare se dublează prin creşterea rezervelor de lipide şi a ţesutului adipos brun, care prezintă o importanţă deosebită în perioada de trezire.

Din punct de vedere al **comportamentului alimentar** se deosebesc 2 grupe principale de animale hibernante: 1) care nu-şi fac provizii în timpul hibernării, folosesc ca surse energetice grăsimea depozitată, funcţia lor digestivă fiind practic nulă; 2) care îşi adună o mare cantitate de hrană în vizuină, consumînd-o treptat în timpul trezirilor, funcţia lor digestivă fiind totuşi mult diminuată comparativ cu perioada de activitate.

Micţiunea se declanşează în condiţii normale de hibernare, la intervale variabile de timp, în funcţie de specia de animale. La marmotă, acest act se desfăşoară de 5–7 ori pe parcursul celor 157 zile de hibernare.

Concentraţia electroliţilor suferă mari variaţii. De exemplu, Mg creşte foarte mult (25% la hamsterul auriu; 65% la Citellus; 92% la arici). Acest ion prezintă efecte anestezice, dar nu este cel care determină somnul de iarnă.

Mari variaţii suferă şi **sistemul endocrin.** În general, activitatea tiroidei diminuează; secreţia de noradrenalină se intensifică, dar corticosuprarenala nu răspunde prin hiperactivare, cum se comportă animalul în stare de activitate, supus la rece. Insulele Langerhans se hipertrofiază.

Electrocorticograma majorităţii animalelor, aflate în hibernare profundă, arată o „linişte corticală". Cercetările electrofiziologice au stabilit că cel puţin anumite zone, care controlează sensibilitatea şi motricitatea organismului, nu funcţionează în această stare. Temperatura corticală, la care se instalează liniştea corticală, variază de la o specie la alta. De exemplu, la popîndăul mare ea apare la 6°C, iar la marmotă – la 11°C. Totuşi s-a constatat că pe parcursul hibernării există un oarecare grad de sensibilitate tactilă, termică, dureroasă, auditivă etc. De asemenea, anumite zone subcorticale rămîn funcţionale, asigurînd controlul termic, cardiac şi respirator al organismului.

La păsări, hipotermia reversibilă poate fi exprimată în 3 forme:

1) **amorţirea periodică** produsă de răcirea bruscă a vremii. Revenirea la starea normală se face rapid, pe măsura restabilirii condiţiilor favorabile ale vremii. În această categorie intră lăstunii, colibrii şi unele specii de caprimulgi;

2) **amorţirea din timpul nopţii** caracteristică colibrilor, dar şi unor lăstuni, care îşi reduc foarte mult activitatea nocturnă din cauza lipsei insectelor;

3) **intrarea sezonieră în amorţire,** asemănătoare somnului letargic al mamiferelor heteroterme, demonstrată numai la specia de caprimulg, Phalaenoptilus nuttalli.

Unele specii de păsări de talie mică trag unele foloase de pe urma acestei stări, cruţînd pentru o anumită perioadă de timp rezervele energetice proprii. De ce alte specii de animale nu beneficiază de pe urma unui asemenea fenomen?

Unui animal de talie mică, cum ar fi liliacul sau pasărea colibri, pentru a ieşi din starea de amorţire cu un ritm de 1°C/min., îi trebuie cca 1/2 oră sau chiar mai puţin, în timp ce la păsările şi mamiferele mari, timpul de intrare şi de ieşire din hipotermia zilnică, ar fi foarte mare. De asemenea, cheltuielile necesare reîncălzirii unei mase mari de ţesut sînt foarte mari. Deci, dacă am admite că un animal mare ar avea timpul necesar să intre şi să iasă zilnic din această stare, el n-ar profita cu nimic de pe urma acesteia, deoarece costul energetic ar fi foarte ridicat.

Biblioteca Centrală Universitară
BIBLIOTECA DE BIOLOGIE
Cota veche | Preţul

BIBLIOGRAFIE

Akmayev G. I.: CNS – Endocrine Pancreas. Exp. Clin. Endocrinol. 88:129, 1986

Andronescu A.,: Anatomia funcţională a sistemului nervos central, E. D. P., Bucureşti, 1979

Babski E. B.: Fiziologia omului, Lumina, Chişinău, 1969

Baciu I.,: Fiziologie, E. D. P. Bucureşti, 1977

Badiu Ch., Teodorescu-Exarcu, I.: Fiziologia şi fiziopatologia sistemului nervos, Ed. Med., Bucureşti, 1978

Benetato, gr. (sub redacţia): Elemente de fiziologie normală şi patologică, Ed. Med., Bucureşti, 1962

Best C. H., Taylor N. B.,: The Physiological Basis of Medical Practice, Williams et Wilkins comp. Baltimore, 1966

Bittman E.,: Cibernetica şi biologia, Ed. St. Encicl., Bucureşti, 1974

Brush R. F., Levine S.: Physhoendocrinology, Acad. Press Inc. San Diego N. Y., Boston, 1989

Crivoi A., Paladii E., Onea E., Dorogan R., Postoronca G.: Vozrastnaia fiziologhia i ghighiena, Chişinău, 1987, 1989

Cotruţ M.: Fiziologia animalelor domestice, Ed. G. P. Bucureşti, 1975

Cristea N., Boişteanu I., Barza E. Barbure T.: Fiziologia animalelor domestice, E. D. P. Bucureşti, 1978

Croiset G., Heijnen C., de Wied, D.: Passive avoidance behaviour, vassopresin and the immune system. Neuroendocrinology, 51, 156, 1989

Dudel Dj.: Fiziologhia celoveca, pod red. R. Şmidta i G. Ghebsa-M., Mir, 1985

Eckert R., Randall D.: Animal Physiology, W. H. Freeman and Comp., San Francisco, 1983

Franchimont P. (Ed): Clinics in Endocrinology and Metabolizm. W. B. Saunders Comp. London, Philadelphia, Toronto, 1986

Frederickson, R. C. A. (Eds): Neuroregulation of autonomic, endocrine and immune systems., Martinus Nijhoff Publ. Boston, Lancester, 1986

Furdui F. I.: Stres i zdorovie. Ştiinţa, Chişinău, 1990

Ganong W. F.: Review of Medical Physiology. Appleton and Lange norwalk, Conn., San Mateo, California, 1989

Ganten D., Pfaff, D. D (Eds): Behavioral aspects of Neuroendocrinoiogy. Springer–Verlag, Berlin, Heidelberg, N. Y., London, Paris, 1990

Geschwind N.,: Specialisatiom of Human Brain, Sc. Amer., 281, 159, 1979

Gordon M. S., Bartholomew, G. A., Grinnell, A. D., Irgensen, C. B., White, F. N.: Animal Physiology, MacMillan Publ. N. Y./London, 1982

Groza P.: Fiziologia umană, Ed. Med., Bucureşti, 1980

Guyton A. C.: Textbook of Medical Physiology, W. B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto, Tokyo, 1986

Groza P.: Fiziologia umană, Ed. Med., Bucureşti, 1990

Hăulică I.: Fiziologia umană, Ed. Med., Bucureşti, 1989

Hăulică I.: Sistemul nervos vegetativ, Ed. Med,, Bucureşti, 1975

Hefco V.,: Fiziologia animală: Funcţiile de relaţie, Lit. Univ., Iaşi, 1978

BCU CLUJ UNIVERSITY LIBRARY

Hefco V., Artenie V.: The hypothalamus and protein metabolism in rats. Physiology, 14, 39, 1977
Hefco V., Jitariu P., Rotinberg P.: Plasma insulin-like activity and insulin sensitivity in rats after hypothalamic deafferentation. Acta Physiol. Acad. Hung., 40, 327, 1971
Hefco V., Jitariu P., Rotinberg P.: Contribution to the study of the hypoglycemic actin of ACTH. Rev. Roum. Biol., 16, 195, 1971
Hefco V., Rotinberg P.: Lipid metabolism in rats with isolated medial hypothalamus. Endocrinologie, 70, 263, 1977
Hefco V.: Fiziologia animală: Sistemul endocrin, reproducerea, funcţiile de nutriţie, Ed. Univ., Iaşi, 1980
Hefco V.: Lucrări practice de fiziologie: sîngele, inima, circulaţia sanguină, Litogr. Univ., Iaşi, 1975
Hefco V.: Fiziologia experimentală: respiraţia, digestia, metabolismul, excreţia, sistemul endocrin, Lito. Univ., Iaşi, 1977
Hefco V.: Rolul hipotalamusului în reglarea metabolismelor, Mem. Acad. Române, 215, 1987
Hefco V., Rotinberg P.: Efects of alloxan diabetes and subdiafragmatic vagotomy on hyperphagia and obesity induced by mechanical izolation of hypothalamic centers involved in feeding behavior, Rev. roum. biol., 22, 169, 1977
Hefco V., Rotinberg P.: Feeding behaviour in rats with izolated medial hypothalamus as a function of ambient temperature. J. Physiol, (Paris), 73, 675, 1977
Hefco V., Rotinberg P., Artenie V.: Nivelul acizilor graşi liberi şi al trigliceridelor serice la şobolani cu hipotalamusul median izolat, Anal. Univ., Iaşi, 20, 19, 1974
Hefco V., Rotinberg P., Jitariu P.: Carbohydrate metabolism in rats after partial or total isolation of the medial hypothalamus Endocrinologie, (Leipzig), 65, 196, 1975
Hefco V., Rotinberg P., Iluc E.: Body temperature and energy metabolism în rats with izolated medial hypothalamus, Neurol. Psychiat., 15, 187, 1977
Hefco V.: Calmodulina In: Probleme actuale de biologie, 200, 1987
Hefco V.: Rolul hipotalamusului în reglarea metabolismelor, Mem. Sec. St., Ed. Acad., R. S. România, 215, 1987
Hefco V., Jitariu P.: Influenţa nucleului paraventricular hipotalamic asupra comportamentului alimentar, St. cerc. biol. zool., 41, 67, 1989
Hoar W. S.: General and Comparative Physiology, Prentice Hall. Inc. Englewood Cliffs, Nem Jersey, 1975
Iversen L. L.: The chemistry of the Brain, Sc. Amer., 3, 241, 1979
Kogan A., Kosiţki G.: Fiziologhia celoveca i jivotnîh, Vîşşaia şcola, M., 1984
Kostiuk P. G.: Fiziologhia ţentralinoi nervnoi sistemî, „Vîşşa şcola", Kiev, 1977
Kostiuk P. G., Grodzinskii D. M. şi col.: Biofizika, „Vîşşa şcola", Kiev, 1988
Kreindler A.: Structura şi funcţiile sistemului nervos central, Ed. Acad., R. S. România, Bucureşti, 1976
Lazăr M. T.: Curs de anatomia şi fiziologia omului, Lito. Univ., Iaşi, fs. 11, 1973
Martini L., Motta M., Fraschini F.: The Hypothalamus, Acad. Press, N. Y., London, 1970
McGeer L. P., Eccles J., McGeer E. G.: Molecular Neurobiology of Mammalian Brain, Plenum Press, N. Y./London, 1987
Melnic B.: Probleme actuale de fiziologie a muncii. Lumina, Chişinău, 1969
Melnic B., Guţu A.: Practicum la fiziologia omului şi animalelor, părţile I şi a II-a, USC, Chişinău, 1977, 1979
Melnic B., Robu A., Crivoi A., Paladii E.: Melanoţitostimuliruiuşii gormon i adaptaţia, Ştiinţa, Chişinău, 1983
Melnic B. Metronomul biologic, Cartea Moldovenească, Chişinău, 1985
Melnic B.: Spre tainele creierului, Lumina, Chişinău, 1985
Melnic B.: Să ne cunoaştem organismul, Cartea Moldovenească, Chişinău, 1988
Melnic B., Crivoi A.: Compendiu de lucrări practice la fiziologia omului şi a animalelor, Lumina, Chişinău, 1991
Melnic B., Cahana M.: Medico-biologhiceskie formî stressa. Ştiinţa, Chişinău, 1981

Cahana M., Melnic B.: Roli ghipotalamusa v reguleații gomeostaza endocrinnîh i obmennîh protesov. Știința, Chișinău, 1978
Cahana M. S.: Patofiziologhia endocrinnoi sistemî. Mediția,M. 1968
Kobayashi H., Bern H., Urano A.: Neurosecretion and the Biologi of Neuropeptides, Japan ScPress, Tokyo, Springer—Verlag Berlin, Heidelberg, 1985
Martinez, J. (Ed). Peptide hormones as prohormones. Processing, Biological activitv, Pharmacology. Ellis Horwood Limited Publ., Chichester, N. Y., Toronto, 1989
Nijkamp F. P., D. de Wied: Hypertension, Brain Catecholamines and Peptides, Elsevier Amsterdam, N. Y. — Oxford, 1989
Penzlin H.: Lehrbuch der Tierphysiologie, VEB Gustav Fischer Verl., Jena, 1977
Picoș C. A.: Fiziologia animală, Tipogr. Univ., București, 1982
Pintea V., Manta D. A., Cotruț M., Sălăgeanu G., Fiziologie, E. D. P., București, 1982
Robu A. I.: Stress i hipotalamiceskie gormonî. Știința, Chișinău, 1989
Sokolov V.:Feromonî i povedenie, Nauka, M., 1982
Popoviciu L., Hăulică I. (sub redacția): Patologia sistemului nervos vegetativ, Ed. Med., București, 1982
Popa E. A. (sub redacția): Homeostazia, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1981
Prosser C. L.: Comparative Animal Physiology, W. B. Saunders Comp. Philadelphia—London—Toronto, 1973
Roșca I. D.: Fiziologia animală, E. D. P., București, 1977
Rusu V., Baran T., Brănișteanu D. D.: Biomembrane și patologie, Ed. Med., București, 1988
Saragea M. (sub redacția): Fiziopatologie, Vol. I., Ed. Academiei, R. S. România, București, 1981
Schaffner W.: Calcium homeostasis and osteoporosis. Sandorama, IV, 5, 1987
Schmidt-Nielsen K.: Animal Physiology, Univ. Press, Cambridge, 1981
Schmidt R. F. (sub redacția): Fundamentals of Neurophysiology, Springer Verlag, Heidelberg, Berlin, N. Y., 1978
Schmidt R. F. (sub redacția): Fundamentals of Sensory Physiology, Springer Verlag, Heidelberg, Berlin, N. Y., 1978
Squire L. R.: Mechanisms of Memory, Sciences, 1612, 1986
Storojuc V. M.: Neironnîe mehanizmî obuceniia, „Naukova Dumka", Kiev, 1986
Strungaru Gr.: Fiziologia animală, partea I, Tipografia Univ., București, 1982
Strungaru Gr., Pop M., Hefco V.: Fiziologia animală, E. D. P., București, 1983
Santa N., Jitariu P.: Fiziologia animalelor și a omului, E. D. P., București, 1970
Vasilescu V., Mărgineanu D. G.: Introducere în neurobiofizică, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1979
West J. B. (sub redacția): Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice, Eleventh Edition, Williams et Wilkins, Comp. Baltimore—London, 1985
Whittom G. C. (sub redacția): Comparative Physiology of Thermoregulation, Vol. III, Special aspects of thermoregulation, Acad. Press N. Y. — London, 1973
Wittenberger C.: Evoluția funcției musculare la vertebrate, Ed. Academiei, R. S. România, București, 1971.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ABREVIERI

Ach – acetilcolina
CaM – calmodulina
Ch. O. – chiasma optică
Dg. sau DAG – diaciglicerol
EEG – electroencefalograma
EMG – electromiograma
FM – fusul neuromuscular
FR – formaţia reticulată
IP_3 – inozitol trifosfat
LCR – lichid cefalorahidian
LH – hipotalamusul lateral
M. I – aria motorie primară
M. N. – muşchi neted
ms sau msec. – milisecunde
NA – noradrenalina
n. – nucleu
NO – nerv optic
PIP_2 – fosfatidilinozitol bifosfat
PPSE – potenţial postsinaptic excitator
PPSI – potenţial postsinaptic inhibitor
PV – paraventricular
R.C. – reflex condiţionat
R.N. – reflex necondiţionat
SCP – substanţa cenuşie periapeductală
SN – sistem nervos
SNC – sistemul nervos central
SNP – sistemul nervos parasimpatic
SNS – sistemul nervos simpatic
SNV – sistemul nervos vegetativ
SO – supraoptic
SRAA – sistemul reticulat activator ascendent
TO – tract optic
VMH – ventromedian hipotalamic
V III – ventriculul al treilea

BCU IAŞI – CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CUPRINS

Definiția și obiectul fiziologiei 4
Istoria dezvoltării fiziologiei 5
Omul pînă la naștere 8

Partea I. PROBLEME GENERALE DE FIZIOLOGIE

Capitolul I
POTENȚIALUL DE MEMBRANĂ. EXCITAREA NERVILOR 12
Potențialul de repaus 12
Potențialul de acțiune 15
Potențialul de acțiune sub formă de platou 20
EXCITAREA CA PROCES DE GENERARE A POTENȚIALELOR DE ACȚIUNE 20
Fenomenele electrotonice 21
Măsurarea excitabilității țesuturilor 24
UNELE ASPECTE ALE CONDUCERII EXCITAȚIEI ÎN NERVI 25
Forma biopotențialelor derivate din nerv 27

Capitolul II
TRANSMITEREA SINAPTICĂ 30
Anatomia fiziologică a sinapsei chimice neuro-neuronale 30
Efectul excitării sinapsei asupra membranei postsinaptice
Potențial postsinaptic excitator 33
RECEPTORI METABOTROPI 34
SINAPSELE INHIBITORII DIN SNC 40
NATURA MEDIATORILOR CHIMICI 43
SINAPSELE ELECTRICE 45
Unele caracteristici ale transmiterii sinaptice 46
SINAPSA NEUROMUSCULARĂ 47
EXCITAREA FIBRELOR MUSCULARE NETEDE 49

Capitolul III
PRINCIPII GENERALE DE AUTOREGLARE 51

Partea II. FIZIOLOGIA MUȘCHILOR

Capitolul IV
FIZIOLOGIA MUȘCHILOR STRIAȚI SCHELETICI 54
Interacțiunea filamentelor de actină „activată" cu punțile transversale ale miozinei. Teoria „mers de-a lungul" a contracției 58
INIȚIEREA CONTRACȚIEI MUSCULARE: CUPLAREA ELECTRO-MECANICĂ 60
SURSA ENERGETICĂ A CONTRACȚIEI MUSCULARE 62

BCU IAȘI - CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

TERMOGENEZA ÎN TIMPUL CICLULUI CONTRACŢIE-RELAXARE 63
STAREA ACTIVĂ A MUŞCHIULUI 65
ELASTICITATEA MUSCULARĂ 66
TIPURI DE CONTRACŢII 67
Relaţia dintre elongaţia iniţială şi forţa de contracţie 70
Contractura. Rigiditatea musculară 71
Tonusul muscular 72
Travaliul muscular 73
Oboseala musculară 73
Unitatea motorie. Electromiografia 74
PARTICULARITĂŢILE FUNCŢIONALE ALE MUŞCHILOR NETEZI 76

Partea III. SISTEMUL NERVOS ŞI ANALIZATORII

Capitolul V
TRANSMITEREA ŞI PRELUCRAREA INFORMAŢIEI
ÎN SISTEMUL NERVOS CENTRAL ŞI PERIFERIC 81
Informaţia, semnale şi impulsuri 81
Transmiterea informaţiei prin tractusurile nervoase 82
Conducerea şi prelucrarea semnalelor în reţelele neuronale 82
Retransmiterea semnalelor prin reţele neuronale 83
Instabilitatea şi stabilitatea circuitelor neuronale 88

Capitolul VI
PROPRIETĂŢILE GENERALE ALE RECEPTORILOR 90
Codificarea calităţii stimulilor 90
Codificarea intensităţii stimulului 91
Controlul eferent al sensibilităţii receptorilor 96

Capitolul VII
FUNCŢIA SOMESTEZICĂ A SISTEMULUI NERVOS
SENSIBILITATEA TACTILĂ 98
Receptorii tactili 98
SIMŢUL POZIŢIEI 100
Căile sensibilităţii somatice mecanoreceptive 102
Scoarţa somestezică 108
Aria asociativă somatică 110
SENSIBILITATEA TERMICĂ 111
SENSIBILITATEA DUREROASĂ 113

Capitolul VIII
SENSIBILITATEA AUDITIVĂ 119
Urechea externă 119
Anatomia funcţională a cohleei 120
Funcţionarea organului Corti 123
Căile auditive 125
Funcţia scoarţei cerebrale în auz 127
Unele particularităţi ale auzului la animale 128

Capitolul IX
ORGANE DE SIMŢ PENTRU ECHILIBRU 130
Detectarea acceleraţiei liniare prin receptorii din utriculă 131

Capitolul X
ANALIZATORUL OPTIC 135
Mecanismul acomodării ochiului 135
Funcţia receptoare a retinei 138

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Organizarea funcțională a retinei 144
Proiecția retinei în SNC 150
Funcția scoarței vizuale primare 151
Controlul mișcărilor oculare 154

Capitolul XI
SENSIBILITATEA CHIMICĂ 157
SENSIBILITATEA GUSTATIVĂ 157
SENSIBILITATEA OLFACTIVĂ 160

Capitolul XII
ELECTRORECEPȚIA 164

Capitolul XIII
FUNCȚIA SOMATO-MOTORIE A SN 167
SISTEMUL SOMATO-MOTOR SPINAL 167
Fusul muscular și excitarea lui 169
REFLEXELE MIOTATICE 172
Organul tendinos Golgi 176
REFLEXELE POLISINAPTICE. REFLEXUL DE FLEXIE ȘI DE EXTENSIE 177
Reflexele intersegmentare 178
Șocul spinal 181

Capitolul XIV
CONTROLUL ENCEFALIC AL MOTRICITĂȚII 182
TONUSUL MUSCULAR ȘI RIGIDITATEA DE DECEREBRARE 182
REFLEXELE STATICE ȘI STATOCHINETICE 186
Reflexele de postură 187
Reflexele de redresare 189
REFLEXELE STATOCHINETICE 190
FUNCȚIA GANGLIONILOR BAZALI 193
CONTROLUL FUNCȚIEI MOTORII EXERCITAT DE SCOARȚA CEREBRALĂ 194
FUNCȚIA MOTORIE A CEREBELULUI 199
Rolul cerebelului în controlul echilibrului 203
Rolul cerebelului în controlul mișcărilor voluntare 204
Rolul cerebelului în controlul mișcărilor balistice 206
Rolul zonelor laterale ale emisferelor cerebeloase. Funcția de „planificare" și „sincronizare" 206

Capitolul XV
ACTIVITATEA NERVOASĂ SUPERIOARĂ 209
Sistemul reticulat activator ascendent 209
Sisteme neuronale specifice asociate de formațiunea reticulată 210
Sistemul talamo-cortical difuz — rolul lui în căutarea sediului memoriei 211
Mecanismul posibil al atenției și al căutării locului de depozitare a memoriei 212
ACTIVITATEA BIOELECTRICĂ CORTICALĂ 212
SOMNUL 214
Teoriile de bază ale somnului 215
Ritmul somn-veghe 217
Efectele fiziologice ale somnului 218
MEMORIA 219
BAZELE FIZIOLOGICE ALE MEMORIEI 220
Mecanismul memoriei secundare 221
Rolul unor zone cerebrale în procesul memoriei 225
ÎNVĂȚAREA 227

BCU CLUJ UNIVERSITY LIBRARY

INVĂŢAREA ÎN CADRUL SISTEMULUI MOTOR 234
Învăţarea deprinderilor 234
ROLUL CREIERULUI ÎN VORBIRE 237

Capitolul XVI
FUNCŢIILE CREIERULUI ÎN COMPORTAMENT: SISTEMUL LIMBIC ŞI ROLUL HIPOTALAMUSULUI 240
Plăcerea şi suferinţa — Recompensa şi pedeapsa 241
Rolul hipotalamusului în controlul stării de somn şi veghe 243
Rolul altor componente ale sistemului limbic 243
Funcţiile amigdalei 244

Capitolul XVII
SISTEMUL NERVOS VEGETATIV ŞI FUNCŢIA VEGETATIVĂ A HIPOTALAMUSULUI 247
Organizarea sistemului nervos vegetativ 247
Glanda medulosuprarenală 254
REFLEXELE VEGETATIVE 256
Funcţiile vegetative ale trunchiului cerebral 258
FUNCŢIILE VEGETATIVE ALE HIPOTALAMUSULUI 258
ROLUL HIPOTALAMUSULUI ÎN TERMOREGLARE 260
REGLAREA ECHILIBRULUI HIDRIC 261
ROLUL HIPOTALAMUSULUI ÎN REGLAREA METABOLISMELOR 263
Rolul hipotalamusului în reglarea metabolismului glucidic 263
Rolul hipotalamusului în reglarea metabolismului lipidic 266
Rolul hipotalamusului în reglarea metabolismului proteic 268
ROLUL HIPOTALAMUSULUI ÎN CONTROLUL COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR 270

Capitolul XVIII
FIZIOLOGIA SISTEMULUI ENDOCRIN. REPRODUCEREA 277
Comunicări intercelulare 277
Natura hormonilor 279
Mecanismele de acţiune a hormonilor 280
Hormonii hipofiziotropi 283
Organele circumventriculare 290
HIPOFIZA 291
HORMONII ADENOHIPOFIZARI 292
FUNCŢIILE HORMONILOR ADENOHIPOFIZARI. SOMATOTROPINA 294
Corticotropina 297
Tirotropina 299
Hormonii gonadotropi 300
Prolactina 307
Melanotropinele 309
Beta — lipotropina 310
Hormonii neurohipofizari 311
Ocitocina (OT) 315
Complexul neurosecretor caudal. Urofiza 317
Hormonii tiroidieni 318
Reglarea funcţiei glandei tiroide 323
Parathormonul 324
Calcitonina 325
Insulina 326
Glucagonul 330
Alţi hormoni pancreatici. Somatostatina. Polipeptidul pancreatic 331

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Hormonii glandelor suprarenale (interrenale) 332
HORMONII SEXUALI ŞI REPRODUCEREA 339
Funcţia de reproducere la mascul 340
Funcţia sexuală şi de reproducere la femeie 345
Ciclul sexual la mamifere neprimate 350
Hormonii sexuali femeli 352
Menopauza 355
Gestaţia şi lactaţia 355
Naşterea 360
Particularităţi funcţionale ale perioadei fetale şi neonatale 363
Epifiza (glanda pineală) 368
Alte organe endocrine 372
Histamina 372
Serotonina 373
Prostaglandinele. Hormonii locali lipidici 373
Peptidul atrial natriuretic 376
Eritropoietina 378
Sistemul neuroendocrin al nevertebratelor 379
Sistemul endocrin al crustaceelor 380
Sistemul neuroendocrin al insectelor 383
Controlul reproducerii la insecte 388
Feromonii 390

Capitolul XIX
ORGANELE ELECTRICE 394

Capitolul XX
FIZIOLOGIA DIGESTIEI 400
Consideraţii generale ale reglării tractului gastrointestinal 400
Hormonii gastrointestinali 402
Motilitatea tubului digestiv 406
Funcţia secretorie a tubului digestiv 417
Digestia şi absorbţia 431
UNELE PARTICULARITĂŢI ALE DIGESTIEI ÎN SERIA ANIMALĂ 443

Capitolul XXI
RESPIRAŢIA 451
Ventilaţia pulmonară 451
Schimbul gazelor la nivelul alveolelor 458
Transportul oxigenului prin sînge 461
Transportul CO_2 464
Presiunile parţiale ale gazelor în ţesuturi 467
Adaptări la necesităţi metabolice 468
REGLAREA RESPIRAŢIEI 468
Reglarea tonusului muşchilor arborelui bronşic 476
FUNCŢIILE NERESPIRATORII ALE PLĂMÎNULUI 476
Unele particularităţi ale respiraţiei în seria animală 478
Respiraţia la animalele scufundătoare 491
Particularităţi ale funcţiei respiratorii a sîngelui 493
Secreţia de gaz: vezicula înotătoare 496

Capitolul XXII
FIZIOLOGIA CIRCULAŢIEI 501
FIZIOLOGIA CORDULUI 501

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Ciclul cardiac 506
Zgomotele cardiace 509
Debitul cardiac 511
Travaliul cardiac 511
Electrocardiograma 512
FIZIOLOGIA CIRCULAȚIEI SÎNGELUI ÎN VASE 513
Presiunea arterială 516
Pulsul arterial 519
CIRCULAȚIA CAPILARĂ 520
CIRCULAȚIA VENOASĂ 523
REGLAREA ACTIVITĂȚII CARDIOVASCULARE 526
CIRCULAȚIA LIMFATICĂ 537

Capitolul XXIII
FORMAREA URINEI. MICȚIUNEA 539
Filtrarea glomerulară 541
Urina primară 547
REABSORBȚIA ȘI SECREȚIA LA NIVELUL TUBURILOR RENALI 548
Mecanismul de concentrare și diluare a urinei: mecanismul contracurentului 556
Micțiunea 561
FUNCȚIA EXCRETORIE A PIELII 564
UNELE PARTICULARITĂȚI ALE EXCREȚIEI ÎN SERIA ANIMALĂ
Osmoreglatori și osmoconformeri 566
ORGANELE OSMOREGLATOARE ALE NEVERTEBRATELOR 572
Excreția produșilor de catabolism 580

Capitolul XXIV
ASPECTE ALE HOMEOSTAZIEI MEDIULUI INTERN 584
Reglarea concentrației ionilor din lichidul extracelular 584
Reglarea concentrației Na^+ și K^+ 584
Reglarea ionilor de calciu 587
Reglarea concentrației anionilor din LEC 592
Reglarea apei corporale 592
CONTROLUL VOLUMULUI SANGUIN 593
Reglarea echilibrului acido-bazic 596

Capitolul XXV
REGLAREA NEUROENDOCRINĂ A METABOLISMELOR INTERMEDIARE 604
Reglarea metabolismului glucidic 604
Reglarea metabolismului lipidic 609
Reglarea metabolismului proteic 614

Capitolul XXVI
METABOLISMUL ENERGETIC 619
Metabolismul bazal 624

Capitolul XXVII
ALIMENTAȚIA 628
Necesarul de glucide în dietă 628
Necesarul lipidic 629
Necesarul de proteine 629
Necesarul de minerale 630
Obezitatea 631
Inanița și subnutriția 631

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul XXVIII
POIKILOTERMIA, HOMEOTERMIA ŞI HETEROTERMIA 634
Compensarea termică la poikiloterme 634
HOMEOTERMIA 638
HETEROTERMIA 644
BIBLIOGRAFIA 647
ABREVIERI 650
CUPRINS 651

Coli de tipar 41,0. Coli editoriale 48,5.
Tirajul 1030. Comanda 142.

Întreprinderea editorial-poligrafică „Ştiinţa".
277028, Chişinău, str. Academiei, 3.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

4431 r.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY